

DAS ERWORBENE IMMUNDEFEKTSYNDROM

- AIDS -

Literaturübersicht und Beobachtungen in München

MICHAEL GUMMER

1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554624_0008

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand Prof.Dr.Dr.h.c. O.Braun-Falco

DAS ERWORBENE IMMUNDEFEKTSYNDROM

- AIDS -

Literaturübersicht und Beobachtungen in München

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Gummer

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. O. Braun - Falco

Mitberichterstatter: Prof.Dr. E. P. Rieber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. R. Brunner

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juli 1986

INHALTSVERZEICHNISSeite

VORWORT

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Geschichtliches	1
1.2	Definition	7
2.	EPIDEMIOLOGIE	9
2.1	Demographische Aspekte	9
2.1.1	USA	9
2.1.2	Europa	20
2.1.3	Haiti	34
2.1.4	Afrika	39
2.2	Prognose	44
3.	RISIKOGRUPPEN, RISIKOFAKTOREN	46
3.1	Homosexuelle Männer	56
3.2	Drogenabhängige	67
3.3	Hämophile und andere durch Blut und Plasmaprodukte gefährdete Personen	70
3.4	Frauen, Kinder	78
4.	DIAGNOSTIK	86
4.1	Immunologische Aspekte	88
4.2	Virologische Aspekte	93

	<u>Seite</u>
5. KLINIK	101
5.1 Vorläufersyndrome	102
5.2 Das Kaposi Sarkom	110
5.3 Die opportunistischen Erreger	120
6. ASPEKTE DER THERAPIE	129
7. DARSTELLUNG VON SIEBEN AIDS-FÄLLEN AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNI- VERSITÄT MÜNCHEN	140
8. ZUSAMMENFASSUNG	172
8.1 AIDS - Das Krankheitsbild aus heutiger Sicht	172
8.2 Besondere Aspekte von sieben AIDS- Fällen aus der Dermatologischen Klinik der Universität München	182
ANHANG	189
LITERATURVERZEICHNIS	195

Meinen Eltern

VORWORT

Seit Beginn der Achtziger Jahre hat unter dem Namen "erworbenes Immundefektsyndrom - acquired immune deficiency syndrome: AIDS" ein neues, in den Vereinigten Staaten von Amerika und in Europa zunehmend häufiger auftretendes, infektiöses Krankheitsbild weltweit Aufmerksamkeit erregt.

Bei allen Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom liegt eine schwere Störung der zellulären Immunabwehr vor, die einerseits zum Auftreten von malignen Tumoren wie dem Kaposi Sarkom, andererseits zu Infektionen mit sogenannten opportunistischen Erregern führt.

Das erworbene Immundefektsyndrom stellt die medizinische Wissenschaft vor ein höchst komplexes Problem, zu dessen Eingrenzung und Lösung die Forschungsanstrengungen der verschiedensten Disziplinen notwendig sind.

Das Ziel der vorliegenden Abhandlung ist es, eine umfassende Übersicht über den Stand und die Wege der Forschung bezüglich des erworbenen Immundefekt-Syndroms von seiner Entdeckung bis heute zu geben.

München, im Mai 1985

Michael Gummer

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichtliches

Im Juni 1981 meldeten die Centers for Disease Control (CDC - Atlanta/USA) für den Zeitraum von Oktober 1980 bis Mai 1981 das Auftreten von fünf Fällen einer schweren *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PcP) bei bisher gesunden homosexuellen Männern im Alter von 29 bis 36 Jahren aus Los Angeles. Zwei der Patienten waren zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits verstorben. (34)

Bei dem Protozoon *Pneumocystis carinii* handelt es sich um einen opportunistischen Erreger mit ubiquitärem Auftreten, der ausschließlich bei Patienten mit herabgesetzter zellulärer Immunität eine lebensbedrohliche Pneumonie verursachen kann. Der Grund eines solchen Immundefektes kann etwa in einer malignen Erkrankung des lymphatischen Systems liegen, aber auch die zytostatische und immunsuppressive Therapie etwa nach einer Nierentransplantation kann dafür die Ursache bilden. Bei Kindern mit kongenitalen zellulären Immundefekten (z.B. DiGeorge Syndrom, Wiskott-Aldrich Syndrom) kann eine Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* als Erreger häufig beobachtet werden. (178, 319)

Daß auch bei den fünf gemeldeten Fällen von *Pneumocystis carinii* Pneumonie ein Defekt des zellulären Immunsystems zugrunde lag, durfte angenommen werden, da bei den vier genauer untersuchten Patienten eine deutliche Lymphopenie mit vermindertem T-Lymphozythen-Anteil, sowie eine herabgesetzte oder fehlende Reaktion

in Lymphozytenstimulationstesten mit Mitogenen und Antigenen (Phytohaemagglutinin, Candida Antigen, Streptokinase-Streptodornase) zu beobachten war.

Außerdem zeigte sich bei der Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen, daß die Zahl der T-Helfer-Zellen (T_H) stark erniedrigt war, die Zahl der T-Suppressor-Zellen (T_S) hingegen erhöht. Dies drückt sich aus in einem verminderten T-Helfer/T-Suppressor-Zell-Quotienten (T_H/T_S normal > 1). (136)

Des weiteren lagen bei allen Patienten schwere orale und oesophagiale Candidosen vor. Infektionen mit Zytomegalie-Viren (CMV) konnten durch serologische oder bioptische Untersuchungen nachgewiesen werden.

Einen Monat später, im Juli 1981, legten die Centers for Disease Control einen Bericht vor über das Auftreten von disseminierten Kaposi Sarkomen (KS) bei 26 homosexuellen Männern während der letzten 30 Monate. Das Alter der Patienten lag zwischen 26 und 51 Jahren. Acht von ihnen waren bereits verstorben. (35)

Das Kaposi Sarkom ist eine in Europa und den USA sehr selten gesehene Neoplasie, die vorwiegend bei älteren Männern in einer relativ milden Verlaufsform auftritt. In Zentral-Afrika kennt man das Kaposi-Sarkom als eine häufige, disseminierte Tumorerkrankung bei jüngeren Personen. Außerdem kommt das Kaposi Sarkom in gewisser Analogie zu opportunistischen Infektionen auch bei Nierentransplantatempfängern und anderen Patienten unter immunsuppressiver Therapie in seiner aggressiveren Form vor. (118, 148, 223)

Bei Personen unter 50 Jahren waren nach Angaben des Centers for Disease Control in New York zwischen 1961 - 1979 nur drei Fälle von Kaposi Sarkom mit aggressiver Verlaufsform bekannt geworden.

Bei vier der 26 Patienten mit Kaposi Sarkom wurde zudem eine Pneumocystis carinii Pneumonie nachgewiesen, bei einem davon zusätzlich eine schwere Herpes simplex Infektion, eine orale Candidose und Kryptokokkenmeningitis. Eine nekrotisierende Toxoplasmose des ZNS wurde in einem Fall beobachtet.

Im selben Bericht werden 10 neue Fälle von Pneumocystis carinii Pneumonie, außerdem vier Fälle von progressiven, perianalen Herpes simplex Infektionen bei homosexuellen Männern gemeldet. Bei allen Patienten konnten sichere Zeichen für einen Defekt des T-Zell-Systems mit verminderter T_H/T_S -Ratio festgestellt werden. (284)

Daß zwischen dem gehäuften Auftreten der Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP) und dem von Kaposi Sarkomen ein Zusammenhang bestand, wurde schließlich durch die Tatsache unterstrichen, daß einer der PcP-Patienten acht Monate nach Auftreten jener Erkrankung ein Kaposi Sarkom entwickelte und bei zwei ausschließlich von einem Kaposi Sarkom befallenen Personen die immunologischen Untersuchungen ganz ähnliche Ergebnisse erbrachten, wie sie von den Fällen mit PcP her bekannt waren. (136)

Im November 1981 meldeten die Centers for Disease Control (36) 159 Fälle von Kaposi Sarkomen, PcP und anderen opportunistischen Infektionen (siehe Tabelle 1) mit zugrundeliegendem, ursächlich ungeklärtem Immundefekt, auf welchen zu diesem Zeitpunkt vor allem H. Masur et

al. (205) nach eingehenden Untersuchungen an 11 Patienten hingewiesen hatten.

Die Fälle konzentrierten sich fast ausschließlich auf Großstadtgebiete (New York 87/ San Francisco 19 / Los Angeles 17).

92 % der Patienten waren homo- oder bisexuelle Männer, des weiteren fanden sich Abhängige von i.v. verabfolgten Drogen, darunter eine Frau.

Intensive Nachforschungen der Centers for Disease Control ergaben, daß in den USA das erworbene Immundefektsyndrom spätestens bereits 1978 vereinzelt aufgetreten ist. In drei Fällen von Kaposi Sarkom ließ sich der Beginn der Erkrankung nachweislich auf das Jahr 1978 datieren. (36)

Kürzlich wurde von M.H.Witte et al. (332) von einem Fall aus dem Jahre 1968 berichtet, der in seiner Symptomatik dem heutigen AIDS entsprechen könnte. Es handelt sich dabei um einen fraglich bisexuellen 15-jährigen Neger aus den USA, der unter anderem an einem disseminierten Kaposi Sarkom und einer systemischen Chlamydien Infektion litt.

Man mag dies vielleicht als einen Hinweis werten, daß möglicherweise das Krankheitsbild des erworbenen Immundefektsyndroms sporadisch schon vor 1978 aufgetreten ist, aber undefiniert anderen Krankheiten zugeordnet wurde.

Tabelle 1:

Die den CDC bis November 1981 gemeldeten Fälle von Kaposi Sarkom (KS), Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP) und anderen opportunistischen Infektionen (OI). (36)

Erkrankung	Gesamtzahl	davon verstorben	
		insgesamt	%
KS	73	11	15
PcP	61	37	61
KS und PcP	15	7	47
andere OI ⁺)	10	6	60
Gesamtzahl	159	61	38

+) Inf. mit Herpes simplex 4/Toxoplasmose des ZNS 3/
disseminierte Inf. mit Zytomegalie-Viren 2/Kryptokokken-
meningitis 1.

In eine ähnliche Richtung weist auch J. Seale (276), der die These vertritt, daß jenes dem AIDS entsprechende Krankheitsbild nicht neu sei, sondern als Kaposi Sarkom, Pneumonie oder Enteritis diagnostiziert eine Infektionskrankheit, die seit langem in Zentral-Afrika endemisch und in anderen Ländern sporadisch aufgetreten sei (27, 32, 308).

Schließlich sei hierzu noch eine Bemerkung von W. Lang aus einem sehr kritischen Aufsatz zum Thema des erworbenen Immundefektsyndroms vom Dezember 1983 (182) zitiert:

"Ohne diese Häufung in der Homosexuellenszene in New York wäre AIDS wohl auch in den USA unbeschrieben geblieben, denn die sporadischen Fälle außerhalb dieser Szene wären ohne Not konventionell diagnostiziert und eingegliedert worden."

Aufgrund der Ergebnisse intensiver Forschungen vor allem auf epidemiologischem und virologischem Gebiet muß es jedoch, wie wir versuchen werden aufzuzeigen, inzwischen als bewiesen gelten, daß es sich bei AIDS um ein völlig neues Krankheitsbild handelt, das sich seit 1980 von den nordamerikanischen Küstenmetropolen New York, San Francisco und Los Angeles ausgehend insbesondere innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen, wie vor allem unter den Homosexuellen und Drogenabhängigen epidemieartig ausbreitet.

1.2 Definition

Im September 1982 veröffentlichten die Centers for Disease Control eine erste Definition des "acquired immune deficiency syndrome" - AIDS - genannten Krankheitsbildes (43):

"CDC defines a case of AIDS as a disease, at least moderately predictive of a defect in cell-mediated immunity, occurring in a person with no known cause for diminished resistance to that disease. Such diseases include Kaposi's sarcoma (KS), Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) and serious other opportunistic infections (OOI)."

Diese Definition wurde in ihrem Kern weltweit von der gesamten medizinischen Wissenschaft übernommen. Als Beispiel für eine definitorische Formulierung (siehe auch 71, 133, 269, 325) in deutschsprachigen Veröffentlichungen sei aus einer Arbeit von U.A. Baumann (11) zitiert:

"Die erworbene Immundefektkrankheit (AIDS) ist charakterisiert durch das Auftreten eines bioptisch verifizierten Kaposi Sarkoms oder einer lebensbedrohlichen Infektionskrankheit durch opportunistische Erreger bei Patienten unter 60 Jahren, die vorher gesund waren und keine zugrunde liegende immunsupprimierende Krankheit oder Therapie haben. Den klinischen Manifestationen muß eine Störung des zellulären Immunsystems zugrundeliegen, die durch einen Mangel an Helfer-T-Lymphozyten mit entsprechender Umkehr des Quotienten Helfer-T/Suppressor-T-Lymphozyten definiert ist."

Im März 1983 legten die Centers for Disease Control eine neue Definition vor, welche den Sachverhalt der zellulären Immundefizienz noch stärker in den Vordergrund rückt: AIDS wird definiert als

"reliably diagnosed disease that is at least moderately indicative of an underlying cellular immuno-deficiency in a person, who has no known underlying cause of cellular immuno-deficiency nor any other cause of reduced resistance reported to be associated with that disease."

(Diese Definition wurde von den Centers for Disease Control nicht amtlich veröffentlicht; sie wird zitiert nach 1 und 234.)

Seit der Entdeckung des AIDS-Erregers LAV/HTLV III wird von den Centers for Disease Control folgende Definition vorgeschlagen, die auch von der WHO weltweit als zur Zeit gültig übernommen wurde:

"Ein erworbenes Immundefektsyndrom liegt bei nachgewiesener LAV/HTLV III-Infektion bei Patienten vor, bei denen Krankheiten auftreten, persistieren oder rezidivieren, die auf Defekte im zellulären Immunsystem hinweisen und bei denen für diese Immundefekte keine bereits bekannten Ursachen vorliegen." (zitiert nach 172a).

2. EPIDEMIOLOGIE VON AIDS

Nach dem ersten Bekanntwerden jener ungewöhnlichen Häufung von Pneumocystis carinii Pneumonie - und Kaposi Sarkom-Fällen (34, 35) mit gleichzeitiger Schwäche des zellulären Immunsystems mußte angenommen werden, daß man es hierbei mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten eines bislang unbekannten Krankheitsbildes zu tun hatte, als dessen Ursache ein infektiöses Geschehen angesehen werden mußte.

Diese neue Infektionskrankheit trat anfangs fast ausschließlich in den Metropolen New York, San Francisco und Los Angeles auf, breitete sich aber zusehends über das gesamte Gebiet der Vereinigten Staaten und auf andere Länder aus.

Bereits aus den ersten umfangreicheren epidemiologischen Untersuchungen war zu ersehen, daß vor allem männliche Homosexuelle und Drogenabhängige (Fixer) die Hauptrisikogruppen darstellten. Außerdem mußten Empfänger von Bluttransfusionen oder Gerinnungsfaktoren, Haitianer und Personen, die in enger Kontakt zu Erkrankten standen, ebenfalls als besonders gefährdet angesehen werden (36,38,39,43,53,55,59, 101,189,205).

2.1 Demographische Aspekte

2.1.1 USA

Bis November 1984 sind in den Centers for Disease Control insgesamt 6993 Fälle in den USA gemeldet worden,

die der Definition für AIDS entsprechen - davon 72 Fälle bei Kindern unter 13 Jahren (61).

Damit ist die Zahl der AIDS-Erkrankungen von November 1981 - 159 Fälle (36) - bis November 1984 in den USA auf das weit über 40-Fache angewachsen.

Im September 1982 waren insgesamt 593 Fälle registriert (43), im August 1983 1972 (53), im Dezember 1983 3.000 - zusätzlich 42 Fälle bei Kindern unter 5 Jahren (55), im Juni 1984 4.861 - zusätzlich 57 Fälle bei Kindern unter 5 Jahren (59).

Für den Zeitraum von Juni 1982 bis Dezember 1982 nahm die Zahl der vierteljährlich gemeldeten Fälle von Neuerkrankungen um durchschnittlich 60 zu, von Dezember 1982 bis Dezember 1983 um etwa 100, von Dezember 1983 bis November 1984 um etwa 140.

Die Zahl der Erkrankungen steigt in den USA nach wie vor exponentiell an (siehe Graphik 1).

Der Zeitraum für die Verdoppelung der Fallzahl lag von Juni 1982 ab gerechnet bei unter sechs Monaten, von Juni 1983 ab bei etwa sieben Monaten, von Juni 1984 ab hochgerechnet bei etwa 11 Monaten.

Bei den sich auf dem Boden des erworbenen Immundefekts manifestierenden Begleiterkrankungen steht nach wie vor die durch *Pneumocystis carinii* hervorgerufene Pneumonie mit über 50 % an erster Stelle, gefolgt vom Kaposi Sarkom, welches in etwa 30 % der Erkrankungsfälle auftritt (siehe Tabelle 2).

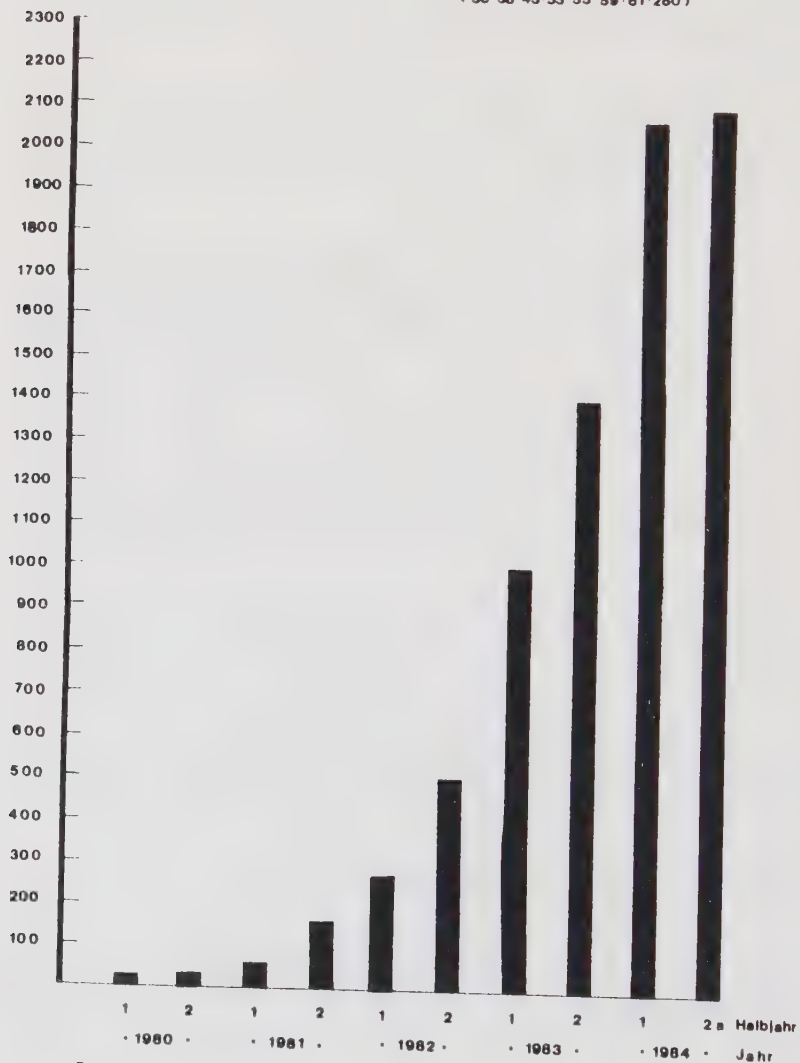
Tabelle 2:

Das Auftreten von Kaposi Sarkom (KS) Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP) und anderen schweren opportunistischen Infektion (OI) bei AIDS - USA 1981 bis 1984 (36, 43, 55, 59).

	Nov. 81		Sept. 82		Dez. 83		Juni 84	
	insg.	%	insg.	%	insg.	%	insg.	%
KS	73	46	178	30	780	26	1156	24
PcP	61	38	302	51	1530	51	2552	53
KS u. PcP	15	9	42	7	210	7	289	6
OI	10	6	72	12	480	16	819	17
insg.	159	100	593	100	3000 ⁺⁾	100	4816 ⁺⁾	100

+) Ausschließlich erwachsene Patienten

Graphik 1: AIDS-Fälle in den USA pro Halbjahr von Jan. 1980 bis Nov. 1984
(36 38 43 53 55 59 61 280)



Der drastische Anstieg der Zahl von AIDS-Fällen in den USA wurde anfangs vor allem aus New York gemeldet. In einem zeitlichen Abstand von etwa einem Jahr kamen entsprechende Meldungen aus San Francisco. Graphik 2 zeigt diese zeitliche Verzögerung des Anstiegs von AIDS-Fällen in diesen beiden Metropolen.

Auch wenn AIDS-Fälle inzwischen aus 41 Staaten der USA gemeldet wurden (53, 55, 59, 61) - im September 1982 lagen Meldungen aus 27 Staaten vor (43) -, so ist doch nach wie vor eine deutliche Häufung von AIDS-Fällen in Großstadtgebieten mit einem relativ hohen Bevölkerungsanteil an männlichen Homosexuellen und Drogenabhängigen zu registrieren (2, 61, 137, 280).

Bemerkenswert ist, daß aus Städten wie Seattle und Denver trotz eines weit über dem Durchschnitt der USA liegenden Anteils an Homosexuellen bislang relativ wenig AIDS-Fälle gemeldet wurden. In diesen Städten werden jedoch zunehmend Patienten mit prolongierter Lymphadenopathie registriert. Das Lymphadenopathiesyndrom (LAS) gilt als Vorstadium von AIDS (Kirkpatrick C.: Persönliche Mitteilung; zitiert nach Detels, R. (137)).

Tabelle 3 zeigt die prozentuale Verteilung der AIDS-Fälle auf die hauptsächlich betroffenen Städte der USA zum Zeitpunkt Mai 1983. Diese Zahlen haben sich bis Ende 1984 nicht wesentlich verschoben. Nach wie vor werden etwa 75 % aller AIDS-Fälle aus nur vier Staaten der USA - New York, Californien, Florida und New Jersey - gemeldet (61, Graphik 3).

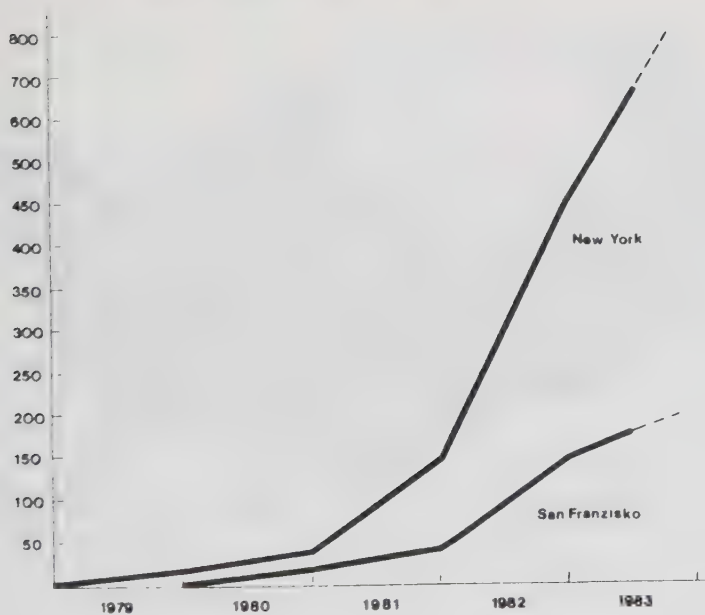
Tabelle 3:

Prozentuale Verteilung der AIDS-Fälle auf die Metro-
polen der USA und Erkrankungsfälle pro einer Million
Einwohner - Stand Mai 1983 (137)

Stadt (Staat)	%	Fälle auf 1 Mio Einwohner
New York (New York)	46 (42) ⁺	73
San Francisco	12	54
Los Angeles (Californien)	7 (23) ⁺	13
Miami (Florida)	4 (7) ⁺	38
Newark (New Jersey)	3 (6) ⁺	24
andere Städte (andere Staaten)	28 (22) ⁺	2
USA gesamt	100; n = 1450 (100; n = 4861) ⁺	6

⁺) Die in Klammern stehenden Zahlen geben die prozen-
tuale Verteilung der AIDS-Fälle auf die Staaten der
USA an - Stand Februar 1984 (59).

Graphik 2: Anwesen der Zahl von AIDS-Fällen
Zeitlicher Vergleich New York - San Franzisko (1-137)



Graphik 3: AIDS - Fälle in den Vereinigten Staaten - Stand Dez. 1983 (55)



90 % der erwachsenen AIDS-Patienten sind zwischen 20 und 50 Jahre alt, wobei über 46 % im Alter zwischen 30 und 40 Jahren liegen.

Das Durchschnittsalter für männliche homosexuelle AIDS-Patienten beträgt 35 Jahre, das für Drogenabhängige 33 Jahre, das für Patienten aus Haiti 30 Jahre. Diese Zahlen sind seit 1980 im wesentlichen konstant geblieben.

Bei Hämophilen und Empfängern von Bluttransfusionen, welche an AIDS erkrankten, liegt das Durchschnittsalter um etwa 15 Jahre höher als bei den anderen Risikogruppen.

Bei der Aufteilung der Erkrankungsfälle nach Rassen ergeben sich folgende Zahlen:

59 % der AIDS-Patienten sind Weiße, 25 % Schwarze, 14 % hispanischer Herkunft.

Die Zahl der Schwarzen unter den AIDS-Patienten unter den AIDS-Patienten aus den USA liegt verglichen mit dem Anteil der Neger an der Gesamtbevölkerung der USA (11 %) relativ hoch. Allerdings liegt der Anteil der Neger an der Bevölkerung der Metropolen mit Sicherheit deutlich über 11 %.

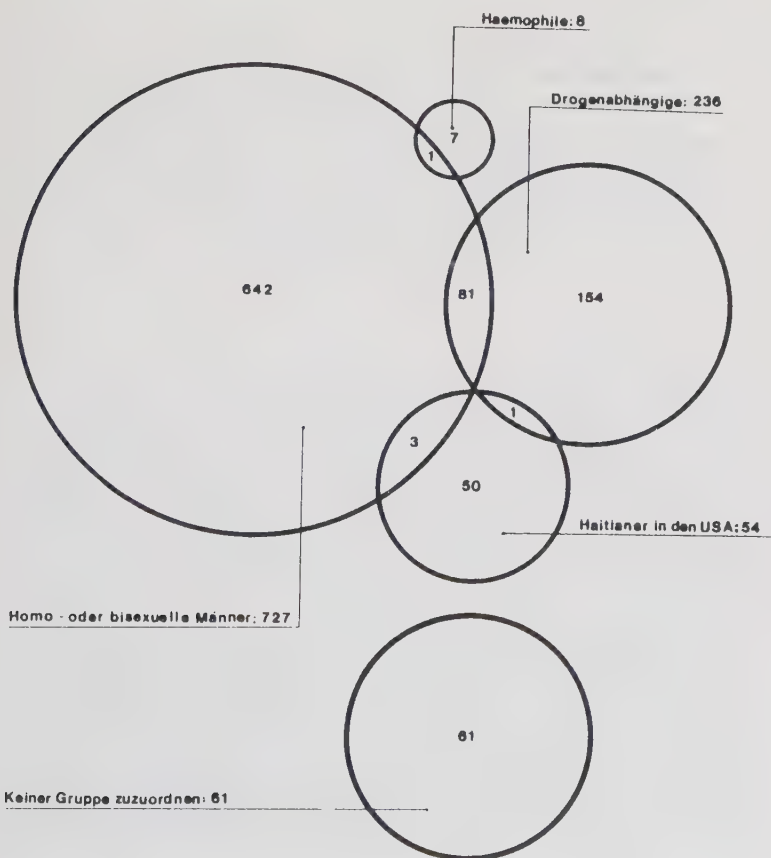
Bemerkenswert ist, daß unter den ersten 2500 AIDS-Patienten in den USA lediglich 6 asiatischer Herkunft waren - entsprechend 2,4 %. Asiaten stellen jedoch immerhin etwa 1,5 % der Gesamtbevölkerung der USA.

Tabelle 4:

Prozentuale Verteilung der erwachsenen AIDS-Patienten nach Risikogruppen - USA 1981 bis 1984 (36, 43, 55, 59, 61, 205).

Risikogruppe	Nov.81 %	Sept.82 %	Dez.83 %	Juni 84 %	Nov.84 %
Homo- oder bisexuelle Männer	86	75	71	72	73
Drogenabhängige (Fixer)	4	13	17	17	17
Haitianer in den USA	-	6	5	4	4
Hamophile	-	0,3	1	1	1
Empfänger von Bluttransfusionen	-	-	1	1	1
Heterosexuelle Partner von Per- sonen mit AIDS oder V.a. AIDS	-	-	1	1	1
Keiner Risiko- gruppe zuzuordnen- de Patienten	10	6	4	4	4
	100 (n=159)	100 (n=593)	100 (n=3000)	100 (n=4861)	100 (n=6921)

Graphik 4: Die ersten 1000 AIDS-Fälle in den USA verteilt auf 4 Risikogruppen – modifiziert nach Cohen J. (71)



93 % der AIDS-Patienten in den USA sind männlich. Demnach kommen auf eine erkrankte Frau 13 männliche Patienten. Im Juni 1982 war das Verhältnis von weiblich zu männlich noch 1:27, blieb aber seit September 1982 mit 1:13 konstant (2, 38, 43, 59, 61).

Seit Beginn der Epidemie besteht eine eindeutige Häufung von AIDS in bestimmten Gesellschaftsgruppen. Tabelle 4 (siehe Seite 18) und Graphik 4 (siehe Seite 19) geben einen Überblick über die Verteilung der AIDS-Fälle in den USA auf die Risikogruppen.

2.1.2 Europa

Bis Ende 1982 wurden in Europa in den einzelnen Ländern nur vereinzelt Krankheitsfälle gemeldet, die ihren Befunden nach mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Krankheitsbild entsprachen, das von Amerika unter dem Namen AIDS bekannt war (17, 120, 210, 264, 310).

Seit Anfang 1983 liegen zuverlässigere Zahlenangaben für Europa vor, welche vor allem den Bemühungen der "European Regional Office of the WHO" in Genf oder der "Danish Cancer Society" zu verdanken sind. Die erste epidemiologische Übersicht für Europa erschien im Juli 1983 (326), ausführlichere folgten (62, 91, 129, 159, 324, 325).

Für die Erkennung von AIDS-Fällen wird auch in Europa die Definition der Centers for Disease Control ange-

wandt. In die AIDS-Statistiken gehen daher auch in Europa nur die Fälle ein, die man als "Voll-AIDS"-Fälle bezeichnet (129).

Aus allen Zahlenangaben läßt sich deutlich erkennen, daß von einem epidemieartigen Auftreten von AIDS in Teilen Europas erst seit Ende 1982 gesprochen werden kann. Der Grund dafür ist weniger dem Fehlen einer zentralen Erfassungsstelle zuzuschreiben, als vielmehr der Tatsache, daß offensichtlich die Epidemie Europa mit einer Zeitverschiebung zu den Vereinigten Staaten von etwa zwei Jahren erreicht hat, wie Graphik 5 verdeutlicht.

Von 1979 bis Ende 1982 sind in Europa etwa 100 Fälle von AIDS registriert worden (159). Bis Dezember 1984 ist die Zahl der dem "WHO Collaborating Centre on AIDS" (Paris) gemeldeten AIDS-Fälle auf 762 angestiegen (62, 159, 325).

Im zweiten Halbjahr 1984 wurde die höchste Zuwachsrate von AIDS-Fällen in Frankreich verzeichnet - 80 neue Fälle (drei pro Woche), gefolgt von der Bundesrepublik Deutschland mit 56 neuen Fällen (zwei pro Woche), den Niederlanden mit 21 neuen Fällen und der Schweiz mit 13 neuen Fällen (62).

Es liegen Meldungen aus 15 europäischen Ländern vor (siehe Tabelle 5).

Graphik 5: Anwachsen der AIDS-Fälle

Zeitlicher Vergleich: USA – Europa (36·38·43·53·55·59·159·325)

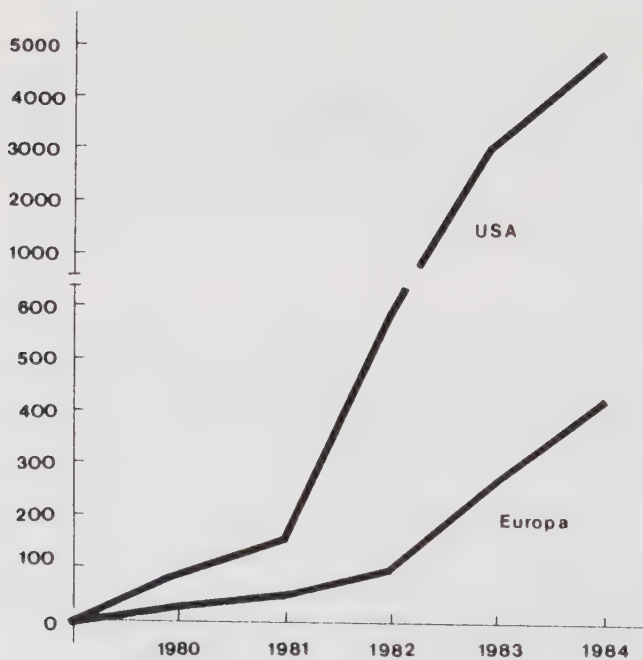


Tabelle 5:

Anzahl und Verteilung der AIDS-Fälle in Europa bis Dezember 1984 und Fallzahl pro 1 Million Einwohner ($F/10^6$). (62, 159, 258, 325)

Land	Gesamtzahl der Fälle						$F/10^6$
	1981	1982	1983	7/1984	10/1984	12/1984	
Belgien	6	14	38	+	+	65	6,6
BRD	2	9	42	79	110	135	2,2
Dänemark	3	7	13	28	31	34	6,6
DDR	0	0	0	+	+	+	0,0
Finnland	0	0	2	0	4	5	1,0
Frankreich	17	47	94	180	221	260	3,4
Griechenland	0	0	0	2	2	6	0,6
Irland	0	0	2	+	+	+	+
Island	0	0	0	0	0	0	0,0
Italien	1	3	3	8	10	14	0,3
Luxemburg	0	0	0	+	+	+	+
Niederlande	0	3	12	21	26	42	2,9
Norwegen	0	0	2	2	4	5	1,2
Österreich	0	0	7	+	+	13	1,7
Polen	0	0	0	0	0	0	0,0
Schweden	0	1,	4	7	12	16	0,8
Schweiz	5	10	17	28	33	41	6,3
Spanien	1	2	6	14	18	18	0,5
Tschechoslowakei	0	1	2	+	+	+	+
United Kingdom	2	7	24	54	88	108	1,9
UdSSR	0	0	0	+	+	+	+
Ungarn	0	0	0	+	+	+	+
Yugoslawien	0	0	0	+	+	+	+
Europa	37	104	268	423	559	762	2,0

+) Hier lagen keine Angaben vor

Die hohe Inzidenz von AIDS in Frankreich und Belgien ist auch auf den überdurchschnittlich hohen Anteil von AIDS-Patienten afrikanischer Herkunft in diesen Ländern zurückzuführen - in Frankreich ca. 70 %, in Belgien über 80 %, in Europa insgesamt ca 15 % (78,62).

Afrikaner, die in Europa leben, und solche, die zur Diagnosestellung und Behandlung nach Europa kommen, werden bisher üblicherweise den europäischen Fallzahlen zugerechnet.

Die Tatsache, daß aus den Ländern Osteuropas bisher nur zwei AIDS-Patienten gemeldet wurden, ist auffallend. Als Erklärung hierfür dürfte es genügen festzustellen, daß die gesellschaftlichen Grenzen im Sexualverhalten allgemein und insbesondere für Homosexuelle in den osteuropäischen Ländern wesentlich enger gezogen sind als im Westen. Die erheblichen Einschränkungen im Reiseverkehr, sowie die deutlich kleinere Zahl von Drogenabhängigen (Fixern) in diesen Ländern sind ein weiterer Grund (121, 258).

Tabelle 6 und Tabelle 7 zeigen die Verteilung der AIDS-Fälle auf die verschiedenen Risikogruppen. Hierbei läßt sich doch ein wesentlicher Unterschied zu den Erhebungen aus den Vereinigten Staaten feststellen (siehe Tabelle 8).

So bilden zwar homosexuelle Männer auch in Europa die Hauptrisikogruppe mit einem Anteil von deutlich über 70 %. Das Injizieren von Drogen hingegen scheint auf dem europäischen Kontinent mit einem wesentlich geringeren Risiko an AIDS zu erkranken verbunden zu sein. Drogenabhängige machen in Europa 1 % der AIDS-Patienten aus, in den USA 17 %.

Tabelle 6:

Verteilung der AIDS-Fälle in Europa nach Risikogruppen und Staaten - Stand Sept./Okt. 1983 (28, 69, 97, 129, 159, 169, 179, 254, 258, 290, 291, 307).

Land	Homo- oder bisex. Männer	Drogen- abh. (Fixer)	Hämo- phile	Kein Risiko- faktor	Afri- kaner	Hai- tianer	ins- gesamt
Belgien	2	0	0	2 ⁺	34	0	38
BRD	36	1	0	4	0	0	41
Dänemark	11	0	0	1	0	0	12
Finnland	2	0	0	0	0	0	2
Frankr.	55	0	1	10	18	10	94
Irland	2	0	0	0	0	0	2
Italien	2	0	0	1	0	0	3
Niederl.	7	0	0	1	0	0	8
Norwegen	2	0	0	0	0	0	2
Österr.	5	1	1	0	0	0	7
Schweden	3	0	0	0	0	0	3
Schweiz	8	0	0	3	5	0	16
Spanien	44	1	2	0	0	0	7
Tschech.	1	0	0	0	1	0	2
UK	20	0	2	2	0	0	24
insgesamt	160 ⁺⁺	3	6	24	58	10	261
%	61 %	1 %	2 %	9 %	22 %	4 %	100 %

+) Beide Personen standen in engem Kontakt zu Afrikanern aus Zaire.

++) In dieser Gruppe befinden sich acht Personen, welche sich zusätzlich i.v. Drogen verabreichten - Niederlande 6, UK 1, Österreich 1.

Tabelle 7:

Verteilung der AIDS-Fälle in Europa nach Risikogruppe und Herkunft - Stand Dezember 1984 (62).

Risikogruppe	Herkunft ^c				insgesamt	%
	^a Europa	^b Karibik	^c Afrika	^d andere Länder		
Homo- oder bisexuelle Männer	523	2	5	18	548 ^e	72
Drogen- abhängige	11	0	0	0	11	1
Hämophile	20	0	0	0	20	3
Empfänger von Transfusionen	4	0	4	0	8	1
Kein Risiko- faktor bekannt						
- Männer	29	17	64	2	112	15
- Frauen	15	4	29	0	48	6
unbekannt	3	1	9	2	15	2
insgesamt	605	24	111	22	762	100
%	79	3	15	3	100	

a: 27 Patienten (4% lebten bei Auftreten der Krankheit außerhalb Europas - USA 6, Zaire 4, Haiti 3, Togo, Gabun, Nicaragua, Venezuela, Ghana, Süd-Afrika, Burundi, Bermuda je einer.

b: 22 Patienten lebten bei Auftreten der Krankheit in Europa - Frankreich 18, UK 2, Belgien 1.

c: Herkunftsland: Zaire 67 %, Kongo 11 % und weitere 16 Länder.

d: USA 16, Nicaragua, Argentinien, Peru, Kanada, Pakistan, Australien je einer.

e: In dieser Gruppe gaben 11 Patienten zusätzlich i.V. Drogenkonsum an.

Tabelle 8:

Prozentuale Verteilung der AIDS-Fälle auf die Risiko-
gruppen - Vergleich USA/Europa (61,62).

Risikogruppen	USA (1984) %	Europa (1984) %
Homo- oder bisexuelle Männer	71	73
Drogenabhängige	17	1
Hämophile	1	3
Empfänger von Transfusionen	1	1
Haitianer	4	3
Afrikaner	-	14
andere ⁺	5	6
insgesamt	100 (n=6921 ⁺⁺)	100 (n=755 ⁺⁺)

+) Personen, die keiner dieser Risikogruppe zuzuordnen waren,
und heterosexuelle Partner von Personen mit AIDS oder V.a.
AIDS.

++) Ausschließlich erwachsene Patienten.

Eine mögliche Erklärung dafür mag vielleicht in der geringeren Mobilität der Drogenabhängigen in Europa oder in der geringeren Überschneidung dieser Gruppe mit anderen Risikogruppen zu sehen sein. In den USA gaben bis zu 14 % der homosexuellen AIDS-Patienten an, sich auch i.v. Drogen zu verabfolgen (38,43, Graphik 4).

In Europa ist dies je nach Untersuchung nur von 5 % (Tabelle 6) bzw. 2 % (Tabelle 7) der homosexuellen Patienten bekannt. Zu bedenken ist außerdem, daß in den Vereinigten Staaten AIDS-Fälle bei Drogenabhängigen sich deutlich auf gewisse Zentren konzentrieren, insbesondere auf New York, andere Orte dagegen wie San Francisco fast völlig aussparen, sich also weitaus selektiver anhäufen als AIDS-Fälle bei Homosexuellen oder die AIDS-Fälle insgesamt (2).

Auffallend ist der hohe Anteil von Afrikanern an den in Europa registrierten AIDS-Patienten (Tabelle 8). Auch wenn man in Rechnung stellt, daß auch solche Afrikaner, die aus Afrika zur Diagnosestellung nach Europa kommen, in die europäischen AIDS-Statistiken eingehen (ca. 50 % der afrikanischen AIDS-Patienten (62)), so steht doch außer Zweifel, daß doch Afrikaner als zweitgrößte Gruppe von AIDS-Patienten sowohl eine nicht unbedeutende Infektionsquelle repräsentieren, als auch einen der Ausbreitungswege der Epidemie in geographischer Hinsicht andeuten (siehe Kapitel 3, Tabelle 23).

Bemerkenswert ist, daß England, welches bekanntermaßen einen großen Bevölkerungsanteil von Afrikanern aus Ost- und Südafrika hat, bisher nur zwei AIDS-Patienten afrikanischer Herkunft meldet (325). Dies ist ein Hinweis dafür, daß das Vorkommen von AIDS in Afrika auf

bestimmte Regionen beschränkt zu sein scheint.

Die afrikanischen AIDS-Patienten in Europa gaben als Herkunftsländer fast ausschließlich Staaten aus West- und Zentralafrika an - Zaire (ca. 70 % aller AIDS-Patienten afrikanischer Herkunft), Kongo (ca. 11 %), Tschad, Ghana, Togo, Kap Verde, Kamerun, Uganda, Ruanda, Burundi und Mali (62,159,325).

Weiblichen Geschlechts sind 8 % (60 von 762) der AIDS-Patienten in Europa, entsprechend einem Verhältnis von 12:1 zwischen Männern und Frauen - USA 13:1 (62).

Allerdings sind über die Hälfte der weiblichen AIDS-Patienten in Europa karibischer oder afrikanischer Herkunft (62, 325).

AIDS bei Kindern unter 12 Monaten wurde in fünf Fällen diagnostiziert - zwei Kinder stammten aus Zaire, eines aus Haiti, eines aus Burundi, ein Mädchen aus Frankreich, dessen Vater Zaireaner ist. In allen Fällen war wenigstens ein Elternteil ebenfalls an AIDS erkrankt.

Das Durchschnittsalter der AIDS-Patienten in Europa liegt etwa bei 35 Jahren. Über 90 % aller Patienten waren im Alter zwischen 20 und 50 Jahren.

Ähnlich wie in den USA kann man auch in Europa neben der durchaus weiten geographischen Streuung der AIDS-Fälle insgesamt eine deutliche Konzentration auf die Metropolen beobachten (159). Dies ist durch die überdurchschnittlich hohen Bevölkerungsanteile von Afrikanern und auch Homosexuellen an diesen Orten zu erklären.

Die Verteilung der AIDS-Fälle nach klinischen Manifestationsformen ist in Europa und in den Vereinigten Staaten weitgehend gleich (siehe Tabelle 9 und Tabelle 2).

Allerdings tritt die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PcP) als eine der opportunistischen Infektionen bei AIDS nach Angaben aus dem Jahre 1983 (28, 59, 97, 169, 179, 254, 290, 291, 307) nur in etwa 30 % der Fälle in Europa auf, damit also deutlich seltener als in den USA, wo eine PcP in etwa 60 % der Fälle diagnostiziert wurde (59).

Für die einzelnen klinischen Manifestationsformen bestehen sowohl in den USA als auch in Europa beträchtliche Unterschiede, was ihr prozentuales Auftreten innerhalb der einzelnen Risikogruppen betrifft (dazu siehe Kapitel 3.).

Nach den jüngsten offiziellen Mitteilungen wurden bis Ende 1984 in der Bundesrepublik Deutschland 134 Fälle von AIDS diagnostiziert, davon fünf Fälle bei Frauen (260, Tabelle 10 und Tabelle 11).

Im Alter zwischen 30 und 40 Jahren waren 47 % aller Patienten, zwischen 20 und 50 Jahren 87 %.

Tabelle 9:

Klinische Manifestationsformen von AIDS in Europa -
Stand Dezember 1984 (62).

Manifestationsform	Fälle	%	Patienten verstorben	%
Opportunistische Infektionen (OI)	484	64	264	55
Kaposi Sarkom (KS)	151	20	36	24
KS und OI	121	16	72	60
Andere ⁺	6	1	4	67
Unbekannt	0	0	0	0
Insgesamt	762	100	376	49

+) Drei Fälle von progressiver multifokaler Leukencephalopathie (Frankreich 2, Dänemark 1), drei Fälle von cerebralen Lymphomen (United Kingdom 1, Bundesrepublik Deutschland 1, Schweiz 1).

Tabelle 10:

Klinische Manifestationsformen von AIDS in der
Bundesrepublik Deutschland - Stand Dezember 1984
(260).

Manifestationsformen	Fälle	%	Patienten verstorben	%
Opportunistische Infektionen (OI)	90	67	44	49
Kaposi Sarkom (KS)	27	20	5	19
KS und OI	17	13	10	59
insgesamt	134	100	59	44

Tabelle 11:

Verteilung der AIDS-Fälle in der BRD nach Risiko-
gruppen - Stand Dezember 1984 (260).

Risikogruppe	Fälle	%
Homo- oder bisexuelle Männer	106 ^a	79
Drogenabhängige (Fixer)	4	3
Hämophile	9 ^b	7
Afrikaner	2	1
andere ^c	13	10
insgesamt	134	100

a: Fünf Patienten nahmen zusätzlich auch i.v. Drogen.

b: Ein Hämophilie-Patient gab an, homosexuell und drogenabhängig zu sein.

c: Drei Patienten (zwei Männer, eine Frau) hatten während der letzten fünf Jahre heterosexuelle Kontakte in Haiti. Eine Frau war Sexualpartnerin eines Hämophilen.

2.1.3 Haiti

Einwanderer aus Haiti machen sowohl in den USA, als auch in Europa etwa 4 % der AIDS-Patienten aus. Inzwischen haben sich mehrere Forscher in ihren Arbeiten mit dem Auftreten von AIDS bei Haitianern in den USA und auf Haiti selbst und den damit verbundenen Fragen beschäftigt (40,185,197,227,239,309). In Tabelle 12 sind die vorliegenden epidemiologischen Daten zusammengefaßt.

Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen AIDS-Patienten auf Haiti ist mit 4:1 deutlich ausgeglichener als in den USA (13:1), Europa (12:1) oder unter den Haitianern in den USA (19:1).

Unter den AIDS-Fällen auf Haiti sind nur 8 % bei homosexuellen Männern aufgetreten, in den USA hingegen 71 %. Hierbei ist allerdings zu bedenken, daß Homosexualität unter Haitianern stark tabuisiert wird, die Zahlen also verfälscht sein könnten (227).

Daß enger körperlicher Kontakt jeder Art den Hauptübertragungsmodus für AIDS darstellt, konnte auch durch die Nachforschungen über AIDS-Patienten auf Haiti bestätigt werden, welche in einigen Fällen enge Kontakte zwischen späteren AIDS-Patienten nachweisen konnten (197,227).

Mehrere homosexuelle Haitianer gaben an, kurz vor Erkrankungsbeginn Kontakte zu Männern aus den USA gehabt zu haben (227).

Tabelle 12:

Epidemiologische Daten zu haitianischen AIDS-Patienten aus Haiti und den USA

Land	Quelle				
	Pape et al. (227)	Malebranche et al. (197)	Pitschenik et al. (239)	Vieira et al. (309)	CDC (40)
	Haiti	Haiti	USA	USA	USA
Anzahl d.Pat.	61	29	20	10	33
männlich: weiblich	52:9	19:10	17:3	10:0	30:3
durchschn. Alter	32 (15-68)	32 (17-54)	28 (22-43)	29 (24-39)	28 (20-45)
homosex. Erfahrungen	7	1	0	0	0
i.v.Drogen- abusus	0	0	0	0	1
Hamophile	0	0	0	0	0
Empf. von a Bluttransf.	5	8	0	0	0
vor d.Erkr. Aufenth. in den USA	3 ^b	-			
in den USA seit:			1 Mon.- 7 Jahre	3 Mon.- 8 Jahre	1 Mon. - 7 Jahre
mögl. Kon- takt m. AIDS-Pat.	2	5	2	-	-
KS	16	1	1	0	2
Opp. Inf.	46	29	19	10	33

a: Die Transfusionen wurden den Patienten zwischen 1 1/2 und 6 Jahren vor Auftreten der Krankheit verabfolgt.

b: Alle drei Personen mit homosexuellen Erfahrungen.

Außerdem trat eine signifikant überproportionale Zahl von AIDS-Fällen in Carefour auf, einem Vorort von Port-au-prince, wo die Prostitution von Männern und Frauen in hohem Maße betrieben wird. Dort ist es durchaus üblich, daß Homosexuelle aus den USA mit sog. "Call Boys" aus Haiti verkehren, zumal Haiti als ein beliebter Urlaubsort bei homosexuellen Männern aus den USA bekannt ist. (227)

Die Zahl der AIDS-Patienten aus Haiti, die in ihrem Leben bereits einmal an einer Geschlechtskrankheit litten, ist mit 71 % zudem auffallend hoch (227).

Der erste AIDS-Fall auf Haiti trat im Juli 1978 auf, der erste AIDS-Fall mit Kaposi Sarkom im Juni 1979. Zwischen 1968 und 1977 ist auf Haiti kein einziger Fall von Kaposi Sarkom bekannt geworden (185, 227).

AIDS trat also etwa zur gleichen Zeit in Haiti und in den USA auf. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, daß die neue Infektionskrankheit aus Haiti in die USA eingeschleppt wurde, als sehr gering einzuschätzen (227).

Die AIDS-Patienten auf Haiti rekrutieren sich sowohl aus den gehobeneren als auch aus den niederen gesellschaftlichen Schichten (227). Eine Tatsache, welche die These zumindest stark relativiert, wonach AIDS unter Haitianern vor allem aus sozialen Gründen so häufig aufträte, wobei etwa "Wohnen auf engstem Raum" oder "schlechte hygienische Verhältnisse" als prädisponierende Faktoren angenommen werden (185).

Auch die Vermutung, haitianische AIDS-Patienten hätten zu einem hohen Prozentsatz vor Auftreten der Erkrankung

an Unterernährung gelitten, fand keinerlei Bestätigung (239).

Von einer größeren Anzahl haitianischer AIDS-Patienten ist bekannt, daß sie nicht lange vor Auftreten von AIDS wegen einer Tuberkulose, die unter Haitianern weit verbreitet ist (237), mit Rifampizin behandelt wurden. Da dieses Tuberkulosestatikum bekanntermaßen in vitro und in vivo immunsuppressive Effekte zeigt, wurde der Verdacht geäußert, daß die Einnahme von Rifampizin bei diesen Patienten einen prädisponierenden Faktor für die Infektion mit dem AIDS-Erreger darstellt (281, 309).

Daß AIDS auch in Haiti durch Bluttransfusionen übertragen wurde, gilt als sicher (Tabelle 12). In diesem Zusammenhang deutet ein AIDS-Fall vom April 1982 bei einem 31-jährigen Franzosen auf jenen Übertragungsweg (6). Der Patient hatte bei einem Aufenthalt in Haiti einen Verkehrsunfall. Im Rahmen der notwendig gewordenen operativen Versorgung erhielt er mehrere Vollbluttransfusionen von haitianischen Spendern. Vier Jahre später entwickelte er AIDS, an dem er verstarb. Er gehörte keiner der anderen Risikogruppen an.

Das Kaposi Sarkom ist mit 13 % der haitianischen Patienten eine seltenere Manifestationsform von AIDS als bei US-amerikanischen Patienten (24 %). Bei auf Haiti lebenden Haitianern ist es jedoch mit 18 % häufiger als bei in den USA lebenden Haitianern, welche nur zu 5 % (Tabelle 12) bzw. nach anderen Angaben (2) zu etwa 12 % auf der Basis des erworbenen Immundefekts am Kaposi Sarkom erkranken.

Tabelle 13:

Opportunistische Infektionen bei 137 haitianischen AIDS-Patienten aus Haiti und den USA (40,197,227,239, 309).

Opportunistische Infektionen	Fälle aus			
	Haiti insg.	%	USA insg.	%
Cryptococcose	3/75	4	8/62	12
Pneumocystis carinii Pneumonie	14/75	19	26/62	42
Toxoplasmose des ZNS	2/75	3	24/62	39
Cryptosporidiose	13/75	17	0/62	0
Tuberkulose	23/75	31	28/62	45
Herpes simpl. Infektion	8/75	11	4/62	6
Disseminierte Infektion m. CMV	10/75	13	7/62	11
Candidose	70/75	93	22/62	35
Andere ⁺	2/75	3	9/62	14

⁺) Infektionen mit *Giardia lamblia*, *Isospora belli*, *Trichuris trichuria*, *Entamoeba histologica*, *Ascaris lumbricoides*.

Die Arten der opportunistischen Begleitinfektionen zeigen eine große klinische Bandbreite (siehe Tabelle 13). Der sehr hohe Prozentsatz an AIDS-Fällen mit florider Tuberkulose weist noch einmal auf die hohe Inzidenz für diese Krankheit bei Haitianern hin. Die Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* steht in Haiti an dritter, bei den in den USA lebenden Haitianern immerhin noch an zweiter Stelle der opportunistischen Infektionen.

2.1.4 Afrika

An AIDS erkrankte Personen afrikanischer Herkunft stellen in Europa mit einem Anteil von etwa 15 % an sämtlichen Fällen die zweitgrößte Gruppe von AIDS-Patienten dar.

Inzwischen wurde eine ausführliche Arbeit über an AIDS erkrankte Schwarzafrikaner aus Zaire (n = 15), Tschad (n = 1) und Burundi (n = 1), sowie einem Griechen der 20 Jahre lang in Zaire lebte, veröffentlicht (67, 68).

Sämtliche Patienten konnten keiner der bekannten Risikogruppen zugeordnet werden. Sie stammten alle aus gehobenen sozialen Schichten - Geschäftsleute, Diplomaten, Studenten. Die jeweilige Erkrankung trat auf zwischen 1979 und 1983. Zwölf der 18 Patienten waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren - Streubreite 28 bis 56 Jahre -, sechs weiblich mit einem Durchschnittsalter von 28 Jahren - Streubreite 23 bis 37 Jahre.

Acht der Patienten hatten ihren ständigen Wohnsitz in Zaire und suchten aufgrund von Symptomen wie Gewichtsverlust und chronischer Diarrhoe Krankenhäuser in Belgien auf, die anderen 10 lebten in Belgien, hielten sich aber häufig in ihren Heimatländern auf.

In drei Fällen waren bei Familienmitgliedern der Patienten ähnliche Krankheitserscheinungen während der letzten drei Jahre aufgetreten.

Tabelle 14 gibt eine Übersicht über die klinischen Manifestationsformen, wie sie bei jenen 18 Patienten vorlagen.

Wie bei anderen AIDS-Fällen zeigten die immunologischen Befunde schwere Störungen hauptsächlich des zellulären Immunsystems.

Die folgenden Sachverhalte wurden diskutiert hinsichtlich der Frage, ob das Immunsystem bei Afrikanern vorgeschädigt sein könnte und für den Erreger von AIDS besonders empfänglich ist (siehe dazu auch ähnliche Überlegungen zu AIDS bei Haitianern).

Die Malaria, die afrikanische Trypanosomiasis, die Leishmaniose, die Schistosomatose - alles in Afrika nicht seltene Erkrankungen - können Störungen des B- und T-Zell-Immunsystems hervorrufen (8, 66, 231, 322, 335).

Auch die Unterernährung ist als Grund für T-Zell-Immundefekte beschrieben (286).

All diese hypothetischen Risikofaktoren trafen allerdings für die 18 oben beschriebenen Patienten nicht zu.

Tabelle 14:

Klinische Manifestationsformen bei 18 AIDS-Patienten aus Afrika (67, 68).

	Geschlecht	
	männlich	weiblich
KS ⁺	3/12	0/6
Candidose	4/12	4/6
PcP	3/12	2/6
Tbc	3/12	0/6
Salmonellen Sepsis	2/12	0/6
Cryptococcose	5/12	1/6
Infektion m. Herpes simplex	2/12	3/6
Infektion m. CMV	3/12	1/6
Toxoplasmose	1/12	2/6
Cryptosporidiose	0/12	1/6

+) Lokalisation des KS visceral generalisiert, disseminiert auf der Haut, im Dickdarm bei je einem der Patienten.

Inzwischen wird von mehreren Wissenschaftlern eine Theorie in Erwägung gezogen, die besagt, daß AIDS in Zentralafrika schon seit längerer Zeit endemisch aufgetreten sei und von dort nach Europa und Nordamerika eingeschleppt wurde (68, 117, 129, 159, 276). Möglicherweise handelt es sich bei dem AIDS-Virus, dem menschenpathogenen Retrovirus LAV - HTLV III (lymphadenopathy-associated virus - human T-cell leukemia-lymphoma virus III; siehe Kapitel 4.2) um eine Mutante des in Äquatorialafrika endemischen, menschenpathogenen Retrovirus HTLV I (117).

Es fehlen jedoch zuverlässige Daten über das Vorkommen von den für AIDS typischen opportunistischen Infektionen und deren möglicherweise zahlenmäßiges Ansteigen in den letzten Jahren in Zentral- und Westafrika.

Unterstützung findet die obige Theorie durch Untersuchungen über mögliche Infektionsquellen für AIDS-Patienten in Europa (129, Tabelle 23). Bei immerhin 64 von 221 Patienten in Europa kann als Infektionsquelle Zentralafrika als höchstwahrscheinlich angegeben werden. Interessant ist, daß gerade unter den ersten bei weißen Europäern gemeldeten AIDS-Fällen (27, 32, 324) häufig Aufenthalte in Zentralafrika aus der Vorgeschichte zu vermerken waren.

Auf welchem Wege die AIDS-Epidemie aus Äquatorialafrika nach Nordamerika gelangt sein könnte, deutet I.C. Bygberg an (32). Es ist seit langem bekannt, daß in New York und dort insbesondere unter den Homosexuellen ungewöhnlich häufig für Zentralafrika typische in den USA

aber äußerst seltene Tropenkrankheiten auftreten, weswegen Manhattan unter Tropenmediziniern in den USA auch "the tropical isle" genannt wird.

New York könnte demnach die erste Station der aus Zentralafrika kommenden neuen Infektionskrankheit in den USA gewesen sein, wobei die Epidemie durch die offenbar nicht ungewöhnlichen engeren Kontakte der homosexuellen Weißen zu Schwarzafrikanern vor allem in der Homosexuellenszene Eingang fand.

Tatsächlich wurde die erste Häufung von AIDS-Fällen ja auch unter den New Yorker Homosexuellen registriert.

Unter der schwarzen Bevölkerung Zentralafrikas macht das Kaposi Sarkom in seiner disseminierten Form bis zu 12 % aller malignen Erkrankungen aus (154), wobei der Osten Zaires und der Westen Ugandas die höchste Inzidenzrate aufweisen (223, 298).

Allerdings ist das Kaposi-Sarkom in Afrika weder mit dem Auftreten von opportunistischen Infektionen verbunden (296), noch stellt es eine auffallend häufige klinische Manifestation von AIDS bei afrikanischen Patienten dar. Das Kaposi Sarkom tritt bei an AIDS erkrankten Afrikanern in etwa 18 % der Fälle auf (69), demnach sogar deutlich seltener als bei AIDS-Patienten aus Europa oder den USA (siehe Tabelle 2 und Tabelle 9).

Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen dem in Zentralafrika endemisch auftretenden Kaposi Sarkom und AIDS gilt heute entgegen früheren Vermutungen somit als ausgeschlossen.

2.2 Prognose

Wenn auch abhängig von den klinischen Manifestationsformen, dem Alter und der Herkunft der Patienten gewisse Unterschiede bestehen hinsichtlich der Zeitdauer, über welche ein Patient mit der Erkrankung leben kann, so liegt die Letalitätsrate für AIDS drei Jahre nach Diagnosestellung zur Zeit bei nahezu 100 % (1).

Bezogen auf die Gesamtzahl der gemeldeten Fälle beträgt somit die Letalität in den USA bei Erwachsenen 48 %, bei Kindern unter 13 Jahren 69 % (61), bei AIDS-Patienten in Europa 46 % (325), in der Bundesrepublik Deutschland 44 % (260).

Zwei Jahre nach Diagnosestellung liegt die Letalitätsrate bei etwa 80 %. Hierbei ist allerdings zu unterscheiden zwischen Patienten, welche an einem Kaposi Sarkom leiden - hier liegt die Zwei-Jahres-Letalität bei 50 % - und solchen, welche im Rahmen von AIDS an opportunistischen Infektionen erkranken - hier sind nach zwei Jahren bereits mehr als 95 % der Patienten verstorben (1, 234).

Bei AIDS-Patienten mit sowohl Kaposi Sarkom als auch opportunistischen Infektionen hat die Letalitätsrate bereits 15 Monate nach Diagnosestellung 100 % erreicht (1).

Besonders fulminant verläuft AIDS offenbar bei Haitianern auf Haiti. Hier waren 80 % der Patienten bereits sechs Monate nach Diagnosestellung verstorben (227).

Die Letalität von AIDS liegt bis dato höher als die Letalität jeder anderen in der Geschichte der Medizin aufgetretenen Seuche.

3. RISIKOGRUPPEN, RISIKOFAKTOREN

AIDS tritt in der überwiegenden Zahl der Fälle bei relativ klar definierten Personengruppen auf.

Die Gruppe der AIDS-Patienten aus Haiti und Afrika wurde aus inhaltlichen Gründen bereits in Kapitel 2.1.3 und 2.1.4 abgehandelt.

Aus Tabelle 15 und Tabelle 16 läßt sich ersehen, daß die klinischen Manifestationen des zugrundeliegenden Immundefekts sich nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Risikogruppen verteilen.

Bemerkenswert ist insbesondere, daß in der Gruppe der homosexuellen Männer im Vergleich zu allen anderen Patientengruppierungen deutlich häufiger Kaposi Sarkome auftreten, seltener opportunistische Infektionen. Besonders fällt dies im Vergleich zwischen homosexuellen Männern und den nicht homosexuellen Drogenabhängigen auf (siehe Tabelle 15).

Die Ergebnisse der Nachforschungen über die Infektionsquellen der jeweiligen AIDS-Patienten in Europa werden in Tabellen 17-23 vorgestellt.

Demnach stehen Homosexuelle aus den USA als Infektionsquelle für AIDS in Europa an erster Stelle. Daß die Erkrankung zwischen homosexuellen Europäern weitergegeben wird, ist evident.

Tabelle 15:

Die prozentuale Häufigkeit von Kaposi Sarkom (KS) und opportunistischen Infektionen (OI) bei verschiedenen Risikogruppen in den USA.

Patientengruppe	OI ohne KS	KS ohne OI	KS und OI
Homo- oder bi- sexuelle Männer ^a	57 %	34 %	10 %
Drogenabhängige ^a (Fixer)	96 %	3 %	1 %
Haemophile ^a	100 %	0 %	0 %
Empfänger von Bluttransfusionen ^b	63 %	37 %	0 %
Frauen ^c	93 %	7 %	0 %
Heterosexuelle Männer ^c	64 %	17 %	2 %
Kinder unter 5 Jahren ^d	94 %	2 %	4 %
Haitianer aus den USA ^a	88 %	11 %	1 %
Haitianer aus Haiti ^e	81 %	17 %	2 %

a: Quelle Bibl.Nr. 2

b: Quelle Bibl.Nr. 77

c: Quelle Bibl.Nr. 59

d: Quelle Bibl.Nr. 38

e: Quelle Bibl.Nr. 227,197; wurde der Vollständigkeit halber mit angeführt.

Tabelle 16:

Die prozentuale Häufigkeit von Kaposi Sarkom (KS) und opportunistischen Infektionen (OI) bei verschiedenen Risikogruppen in Europa (159)

Risikogruppe	OI ohne KS	KS ohne OI	KS und OI
Homo- oder bi- sexuelle Männer	57 %	25 %	19 %
Drogenabhängige (Fixer)	0 %	50 %	50 %
Haemophile	100 %	0 %	0 %
Afrikaner	81 %	13 %	6 %
Haitianer	75 %	0 %	25 %
Andere	79 %	21 %	0 %

Tabelle 17:

Mögliche Infektionsquellen für AIDS bei belgischen Patienten (69)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
------------------	------	------	------	------	-----------

Homosexuelle aus Europa	0	0	1	1	2
----------------------------	---	---	---	---	---

Zentral- Afrika	2	6	6	22	36
--------------------	---	---	---	----	----

Gesamtzahl der Patienten					38
-----------------------------	--	--	--	--	----

Tabelle 18:

Mögliche Infektionsquellen für AIDS
bei Patienten aus der Bundesrepublik Deutschland (179)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA	0	0	6	21	27
Homosexuelle aus Europa	0	0	0	7	7
Haiti	0	0	0	1	1
Zentralafrika	0	0	0	1	1
Blut oder Blutprodukte	0	0	1	0	1
Heterosexueller Kontakt	0	0	0	1	1
Andere oder unbekannt	0	2	0	1	3
Gesamtzahl der Patienten					41

Tabelle 19:

Mögliche Infektionsquellen für AIDS bei Patienten
aus den Niederlanden (307)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA	0	0	1	3	4
Homosexuelle aus Europa	0	0	2	1	3
Heterosexueller Kontakt	0	0	0	1	1
Gesamtzahl der Patienten					8

Tabelle 20:

Mögliche Infektionsquellen für AIDS bei Patienten
aus Großbritannien (97)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA	0	1	5	8	14
Homosexuelle aus Europa	0	0	0	4	4
Haiti	0	0	0	2	2
Blut oder Blutprodukte	0	0	0	2	2
Heterosexueller Kontakt	0	0	0	1	1
Andere oder unbekannt	0	0	0	1	1
Gesamtzahl der Patienten					24

Tabelle 21:

Mögliche Infektionsquelle für AIDS bei Patienten
aus Frankreich (28)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA		2	12	12	26
Homosexuelle aus Europa	5 ^a	2	5	16	28
Haiti	2	1	6	5	14
Zentral- Afrika	3 ^b	1	5	13	22
Blut oder Blutprodukte				1	1
Andere oder unbekannt	1		2		3
Gesamtzahl der Patienten					94

a: Drei davon vor 1980.

b: Alle drei vor 1980.

Tabelle 22:

Mögliche Infektionsquelle für AIDS bei Patienten
aus der Schweiz (291)

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA	0	0	0	3	3
Homosexuelle aus Europa	0	0	2	0	2
Haiti	1	2	1	1	5
Zentral- Afrika	0	3	1	1	5
Andere oder unbekannt	0	0	1	0	1
Gesamtzahl der Patienten					16

Tabelle 23:

Mögliche Infektionsquellen für AIDS bei europäischen Patienten; Zusammenfassung von Tabellen 17- 22

Infektionsquelle	1980	1981	1982	1983	insgesamt
Homosexuelle aus den USA	0	3	24	47	74
Homosexuelle aus Europa	5 ^a	2	10	29	46
Haiti	3	3	8	8	22
Zentralafrika	5 ^b	7	17	35	64
Blut oder Blutprodukte	0	0	1	3	4
Heterosexueller Kontakt	0	0	0	3	3
Andere oder unbekannt	3 ^c	0	3	2	8
Gesamtzahl der Patienten					221

a: Drei davon vor 1980.

b: Drei davon vor 1980.

c: Zwei davon vor 1980.

3.1 Homosexuelle Männer

Als man in den USA 1981 zum ersten Mal auf das gehäufte Auftreten von Kaposi Sarkom- und Pneumocystis carinii Pneumonie (PcP)-Fällen aufmerksam wurde (34, 35), handelte es sich bei sämtlichen Patienten um homosexuelle Männer.

Nach wie vor bilden männliche Homosexuelle die bei weitem größte Risikogruppe (siehe Tabellen 4 und 7). Es lag demnach nahe, nach eventuell prädisponierenden Faktoren für AIDS vor allem in dieser Risikogruppe zu suchen.

Folgende Fragen sind nach wie vor angesichts der Häufigkeit von AIDS bei Homosexuellen von Interesse:

1. Auf welchem Wege wird letztlich AIDS unter Homosexuellen übertragen?
2. Gibt es bei diesen Personen Faktoren, die das manifeste Auftreten von AIDS fördern?
3. Warum tritt bei homosexuellen AIDS-Patienten das Kaposi Sarkom wesentlich häufiger auf als bei anderen AIDS-Patienten?

Die Antworten auf diese Fragen scheinen grundsätzlich mit bestimmten, für homosexuelle Männer typischen Formen der Lebensführung, im engeren Sinne des Sexuallebens verknüpft zu sein.

Die Tatsache, daß homosexuelle Männer sich überdurchschnittlich häufig mit sexuell übertragbaren Krankhei-

ten (sexually transmitted diseases = STD) infizieren, ist wiederholt bestätigt worden (25, 70, 80, 164, 246, 329). Zu den STD gehören nicht nur die klassischen Geschlechtskrankheiten, sondern auch Erkrankungen wie Herpes genitalis, Condylomata accuminata, Hepatitis A und B, Infektionen mit Zytomegalie-Viren und Enteritiden, welche vor allem von einer Vielzahl von Protozoen verursacht werden und dem Sammelbegriff "The Gay Bowel Syndrome" bekannt sind (75, 89, 131, 168, 271, 330).

Die hohe Zahl an Infektionen hat ihren Grund zum einen im häufigen Partnerwechsel und der Anonymität vieler sexueller Kontakte, wie sie sich etwa in den USA in sogenannten "bathhouses" unter Homosexuellen häufig abspielen (160, 329), zum anderen in der Art der Sexualpraktiken - Anogenital, Anilingus (rimming), Orogenital, Manurektal (fisting) - welche in hohem Maße Anus und Rectum in sexuelle Handlungen einbeziehen. Dies führt notwendigerweise zu Kontaminationen mit Faeces und nicht selten zu Verletzungen der Anal- und Rectalschleimhaut (70, 160, 329).

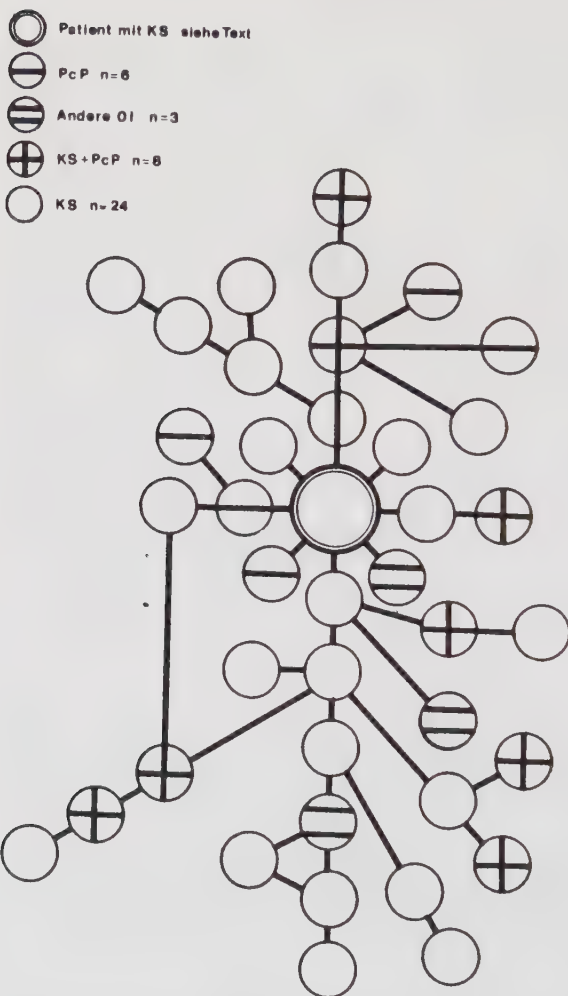
Daß AIDS durch homosexuellen Verkehr - allerdings auch durch heterosexuellen Verkehr (11, 49, 146, 238, siehe Kapitel 3.4) - übertragen wird, also letztlich auch zu den sexuell übertragbaren Erkrankungen zu zählen ist, war spätestens ab dem Zeitpunkt evident, da es in Untersuchungen gelang, netzartige Verbindungen zwischen mehreren AIDS-Patienten auf der Basis sexueller Kontakte aufzudecken (9, 39, 120).

Graphik 6 zeigt ein solches Netz von sexuellen Kontakten zwischen homosexuellen AIDS-Patienten, wie es von Auerbach und Mitarbeitern (9) ausgehend von einem Pa-

Graphik 6: Sexualekontakte zwischen 40 homosexuelle Männern mit AIDS

Jeder Kreis entspricht einem Patienten

Die Linien zwischen den Kreisen repräsentieren die sexuellen Kontakte (9)



tienten nachträglich rekonstruiert werden konnte.

Ein Patient 0 (siehe Graphik 6) litt seit Dezember 1979 an einer persistierenden Lymphadenopathie. Im Mai 1980 wurde bei ihm ein Kaposi Sarkom mit erworbener Immundefizienz diagnostiziert. Der Patient gab in der Anamnese an, zwischen 1979 und 1981 etwa 750 männliche Sexualpartner gehabt zu haben. Es war schließlich aufgrund intensiver Nachforschungen möglich, für 40 AIDS-Patienten aus verschiedenen Städten der USA aufzuzeigen, daß sie über Sexualkontakte direkt oder indirekt in Beziehung zu jenem Patient 0 standen.

Dieser hatte mit acht der 40 Erkrankten ein direktes sexuelles Verhältnis. Für drei jener acht war er mit Sicherheit die einzig mögliche Infektionsquelle. Die Tatsache, daß er mit zwei der drei ausschließlich in der Zeit vor Auftreten des Kaposi Sarkoms verkehrte, erhärtete die Vermutung, daß bereits vor der Erkrankung an AIDS im Stadium der Lymphadenopathie eine Übertragung erfolgen kann (238).

Bemerkenswert an dieser Untersuchung ist außerdem, daß von den 40 zu jenem AIDS-Patienten 0 mit Kaposi Sarkom in Verbindung stehenden Homosexuellen 80 % ebenfalls ein Kaposi Sarkom im Rahmen von AIDS entwickelten. Unter den homosexuellen AIDS-Patienten insgesamt tritt das Kaposi-Sarkom in 44 % der Fälle auf (Tabelle 15).

Bei sämtlichen AIDS-Patienten in etwa 30 % (Tabelle 2). Dieser sehr hohe Prozentsatz an Kaposi Sarkomen bei jenen 40 AIDS-Patienten zeigt, daß möglicherweise nicht nur AIDS übertragen wird, sondern gleichzeitig auch das

Kaposi Sarkom als klinische Manifestation. Als Erreger des Kaposi Sarkoms gilt das Zytomegalie-Virus (CMV) (siehe Kapitel 5.2.).

Bezüglich der Hepatitis B, welche bei Homosexuellen als endemisch anzusehen ist (271), konnte gezeigt werden, daß das HBV bei Anogenitalverkehr über den Blutweg übertragen wird, indem sowohl an der Rektalschleimhaut, als auch an der Glans oder dem Präputium Mikroläsionen mit winzigen Blutungen auftreten (253). Es konnten Hepatitis-B-Oberflächenantigene in Proben von den Läsionen und im Faeces nachgewiesen werden.

Es steht heute fest, daß auch das AIDS-Virus LAV-HTLV III auf diesem Wege übertragen wird. Als infektiös sind Blut, Ejakulat, Speichel und Stuhl anzusehen.

Eine Vielzahl von Untersuchungen wurde der Frage nach prädisponierenden Faktoren bei Homosexuellen gewidmet. Da bei AIDS vor allem eine schwere Immunstörung des T-Zell-Systems vorliegt, gerieten insbesondere abnorme immunologische Befunde, die auch bei gesunden, sexuell aktiven Homosexuellen in Verbindung mit gewissen Formen der Lebensführung gefunden werden können, in den Verdacht, für eine AIDS-Infektion prädisponierend zu wirken (83, 100, 111, 160, 173, 202, 255, 261, 292).

Entsprechende Untersuchungen wurden vor allem bei Homosexuellen durchgeführt, die häufige Partnerwechsel, wiederholte Infektionen aus der Gruppe der sexuell übertragbaren Krankheiten (STD) oder regelmäßigen Gebrauch von Inhalationsdrogen, insbesondere Amyl- oder Butylnitriten angaben. Diese Risikogruppen wurden teils

mit gesunden Heterosexuellen, teils mit an AIDS erkrankten Homosexuellen verglichen.

Es stellte sich heraus, daß das Immunsystem dieser weitgehend gesunden, nicht an AIDS erkrankten homosexuellen Männer in seiner Abwehrkraft herabgesetzt ist.

Diese Personen weisen verglichen mit gesunden Heterosexuellen einen signifikant höheren Anteil von T-Lymphozyten an der gesamten Lymphozytenpopulation auf (292). Dabei zeigte sich für die Untergruppen der T-Lymphozyten, daß die Zahl der T-Helfer-Zellen (T_H) leicht, aber nicht signifikant erniedrigt war (97), die Zahl der T-Suppressor-Zellen (T_S) jedoch signifikant erhöht (83, 100, 292). Daraus resultiert ein vermindertes Verhältnis von T_H/T_S -Zellen (Normalwert > 1) bei 20 % (100) bis über 80 % (173) gesunder Homosexueller.

Das herabgesetzte T_H/T_S -Verhältnis bei gesunden Homosexuellen darf jedoch keinesfalls mit der stark verminderten T_H/T_S -Ratio bei AIDS-Patienten gleichgesetzt werden, die aus einer verminderten T_S -Zell-Zahl bei stark verminderter T_H -Zell-Zahl resultiert (siehe Kapitel 4.1).

Detels und Mitarbeiter (83) konnten in einer Studie an 89 homosexuellen Männern darauf hinweisen, daß das Ausmaß des T-Zellen-Anstiegs und die damit verbundene niedrige T_H/T_S -Ratio abhängig ist von der Art der Sexualpraktik.

So zeigten Männer, welche ausschließlich oder teilweise passiven Analverkehr praktizieren, signifikant höhere

T_S -Zell-Zahlen als Männer, welche ausschließlich die aktive Rolle übernahmen.

Als weitere abnorme immunologische Befunde bei gesunden Homosexuellen ergaben sich eine verminderte Reaktion der Lymphozyten auf Mitogene und Antigene im Lymphozytenstimulationstest (261, 292), und vor allem erhöhte Werte für Ig M Serum-Immunglobuline (292).

Reuben und Mitarbeiter (255) konnten darüber hinaus durch Untersuchungen an Homosexuellen mit Lymphadenopathie verminderte kutane Reaktionen auf sogenannte Recall-Antigene nachweisen. Außerdem fanden sich bei diesen Personen stark erhöhte Werte für Serum-Thymosin-a, einem Thymushormon, das zur Differenzierung der T_H -Zellen beiträgt und T-Zellen zur Produktion von Lymphokinen veranlaßt (133, 193).

Diese Befunde finden sich in ausgeprägterer Form bei AIDS-Patienten (255, 261, 292, siehe auch Kapitel 5.1). Bei weitgehend gesunden Homosexuellen sind diese Immunalterationen offensichtlich Ausdruck für ein gehäuftes Einwirken von Störfaktoren, welche somit möglicherweise den Boden in Form eines kompromittierten Immunsystems bereiten, auf welchem die Manifestation von AIDS erleichtert wird.

Amylnitrite und deren chemischen Derivate sind seit 10 bis 15 Jahren unter Homosexuellen zunehmend häufiger angewandte Stimulantien (130). Zwischen 54 % und 86 % aller Homosexuellen inhalieren sie regelmäßig, wobei vor allem sexuell sehr aktive Männer in stärkerem Maße nach ihnen greifen (200, 134).

Ihre immunalterierende Wirkung konnte in vitro (153) und in vivo (130) aufgezeigt werden. Gesunde Homosexuelle, welche regelmäßig, das heißt ein- bis zwanzigmal pro Monat, Amylnitrit inhalierten, zeigten im Vergleich zu Homosexuellen, welche keine Nitrite inhalierten, gehäuft ein reduziertes T_H/T_S -Verhältnis entsprechend einer erhöhten Zahl von T_S -Zellen und einer leicht verminderten Zahl von T_H -Zellen.

Außerdem ließ sich im Immunfluoreszenztest mit monoklonalen Antikörpern gegen T_S -Zellen (OKT 8) für T_S -Zellen von Nitritinhalierern eine verstärkte Fluoreszenz nachweisen, was als Hinweis für eine größere Rezeptorenzahl auf diesen Zellen gedeutet wird.

Bei in vitro Untersuchungen wirkten Nitrite suppressiv auf die Stimulierbarkeit von Lymphozyten durch Mitogene und Antigene, ferner inhibierten sie die in vitro Produktion von Interferon (153).

Untersuchungen von Marmor und Mitarbeitern (202), welche eine signifikante, unabhängige Korrelation zwischen dem Gebrauch von Amylnitrit und dem Auftreten von AIDS mit Kaposi Sarkom aufzeigte, konnte durch ähnliche Untersuchungen allerdings bisher nicht bestätigt werden (160, 173).

Andere Faktoren, denen homosexuelle Männer nachgewiesenermaßen vermehrt ausgesetzt sind (70, 160, 202, 261), und die störenden Einfluß auf das Immunsystem haben können, sind Infektionen mit Zytomegalie-Viren (33, 259), Epstein-Barr-Viren (265), Hepatitis-B-Viren (301) und *Treponema pallidum* (188, 229).

Die immunsuppressive Wirkung von Spermien, welche über das leicht verletzbare Zylinderepithel des Rectums beim Analverkehr sehr wahrscheinlich häufig in die Blut- oder Lymphbahnen gelangen (283), konnte an Mäusen und in vitro nachgewiesen werden (5, 157).

Inzwischen wurde auch eine Untersuchung an 30 monogamen homosexuellen Männern und einer Frau, welche mit ihrem Partner regelmäßigen Analverkehr praktizierte, vorgelegt (188), worin gezeigt wird, daß sowohl zelluläre als auch humorale Immunreaktionen gegen die Spermien des aktiven Partners auftreten können. Auch fand sich in einzelnen Fällen eine verminderte T_H/T_S -Ratio.

Die von Hsia und Mitarbeitern (156) aufgestellte Hypothese, daß die immunalterierende Wirkung von Spermien auch eine unmittelbare Ursache von AIDS darstelle, ist nach heutigem Wissensstand jedoch nicht mehr haltbar.

Für all diese das Immunsystem beeinflussenden Faktoren ergaben sich mehr oder weniger signifikante Korrelationen mit dem Auftreten von AIDS bei homosexuellen Männern (160).

Als am strengsten damit korreliert erwiesen sich nach der Studie von Jaffe und Mitarbeitern an 50 homosexuellen AIDS-Patienten und 120 gesunden Homosexuellen (160) jedoch die recht allgemeinen Variablen "hohe Promiskuität" und "häufiges Aufsuchen von Badehäusern" - Orte, an denen sich in hohem Maße anonyme und promiskuitive Sexualkontakte zwischen Homosexuellen abspielen. Diese Ergebnisse erhärten frühere Beobachtungen hinsichtlich der Lebensführung von homosexuellen AIDS-Patienten (111, 202).

Beide Variablen allerdings verweisen hauptsächlich auf das allgemein erhöhte Risiko einer Infektion, je größer die Zahl der möglicherweise infektiösen Kontaktpersonen ist, nicht aber auf eine ganz spezifische Ursache für das gehäufte Auftreten von AIDS in dieser Gruppe.

Man kann zusammenfassend feststellen, daß diese Untersuchungen zwar wichtige Aspekte der Lebensweise von homosexuellen Männern und die für diese Personen damit verbundenen gesundheitlichen Gefährdungen aufdeckten, es jedoch nicht gelang, einen spezifischen Co-Faktor von AIDS zu charakterisieren.

Zur Frage, warum das Kaposi Sarkom bei Homosexuellen mit AIDS besonders häufig auftritt, gibt es zwei Hypothesen.

Sowohl bei der klassischen, vor allem bei älteren Männern auftretenden, als auch bei der aggressiven bei AIDS auftretenden Form des Kaposi Sarkoms (siehe Kapitel 6.2) konnte unter den Patienten eine signifikant erhöhte Zahl von Trägern des HLA-DR 5 Alleles nachgewiesen werden (111,243). Es ist außerdem aus früheren Arbeiten bekannt, daß HLA-DR 5 bei Schwarzen (18 % - 50 %), Italienern (36 %) und Juden (34 % - 39 %) häufiger auftritt. Personen aus diesen ethnischen Gruppen wiederum haben die höchste Inzidenz für das klassische Kaposi Sarkom (223, 263).

Auf das Kaposi Sarkom bei Homosexuellen angewandt, ergibt sich aus diesen Sachverhalten, daß entweder unter

den gefährdeten Homosexuellen an sich überproportional viele HLA-DR 5 Träger zu finden sind oder aber überproportional viele Personen, die von jenen ethnischen Gruppen abstammen. Letzteres konnte zumindest im Ansatz gezeigt werden (160).

Der andere Versuch, die Häufung von Kaposi Sarkomen bei homosexuellen AIDS-Patienten zu erklären, bezieht sich auf virologische Aspekte des Kaposi Sarkoms.

Die Durchseuchung mit Zytomegalie-Viren (CMV) liegt für Homosexuelle bei bis zu 94 % (89). AIDS-Patienten dieser Gruppe zeigten in verschiedenen Untersuchungen häufig erhöhte Antikörper-Titer gegen CMV, oder es konnten CMV im Urin oder auf Rachenabstrichen nachgewiesen werden (111, 158, 261).

Das CMV wird über den Urin und den Samen ausgeschieden und gilt als sexuell übertragbar (70). Die Infektion verläuft bei gesunden Erwachsenen latent, jedoch kann das Virus persistieren und reaktiviert werden (259). Es gehört zur Gruppe der Herpes-Viren und gilt daher als potentiell onkogen (70).

Das CMV konnte mehrfach in Gewebekulturen von Kaposi-Sarkomen nachgewiesen werden, sowohl bei der klassischen Form, als auch bei Kaposi Sarkomen von homosexuellen AIDS-Patienten (18, 90, 125, 128). Aus diesen Beobachtungen läßt sich schließen, daß das Kaposi Sarkom bei AIDS die Folge einer neu erworbenen oder reaktivierten opportunistischen Infektion mit dem potentiell onkogenen CMV ist. So gesehen könnte das Kaposi Sarkom als "opportunistischer Tumor" bezeichnet werden, wie etwa auch Pinching dies fordert (234, siehe auch Hinweise zu Graphik 6).

Das häufige Auftreten des Kaposi Sarkoms bei homosexuellen AIDS-Patienten läßt sich somit aus der hohen Durchseuchung dieser Gruppe mit den Zytomegalie-Viren erklären.

Auch das vereinzelt bei AIDS-Patienten beschriebene Burkitt-Lymphom (85, 322, 339), welches mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist, sowie die vereinzelt beobachteten Rectum- und Zungenkarzinome, welche mit Herpes simplex-Virus (HSV) Typ 2 bzw. HSV Typ 1 assoziiert sind (73, 137), können demzufolge als sogenannte "opportunistische Tumoren" verstanden werden.

3.2 Drogenabhängige

Im Gegensatz zu der großen Zahl von wissenschaftlichen Arbeiten, die sich etwa mit der Risikogruppe der homosexuellen Männer befassen, liegen kaum Untersuchungen über AIDS bei Drogenabhängigen vor (123, 236).

Die Zahl der Personen in den USA, welche sich regelmäßig psychoaktive Drogen - LSD, Heroin, Cocain usw. - intravenös applizieren, wird auf mehrere Millionen geschätzt.

In den USA sind 17 % aller AIDS-Patienten Drogensüchtige, in Europa nur 1 %. Zudem gaben in den USA bis zu 14 % der homosexuellen AIDS-Patienten regelmäßigen Drogen-

konsum an, in Europa bis zu 5 % (38, 43, 123, 315, siehe Tabellen 4, 6, 7 und 8).

Über 30 % der drogenabhängigen AIDS-Patienten in den USA gaben an, gelegentlich auch Sexualverkehr mit gleichgeschlechtlichen Partnern zu praktizieren (123).

Es bestehen also nicht unerhebliche Überschneidungen zwischen den Risikogruppen der Homosexuellen und Drogenabhängigen. Den Übertragungsmodus für AIDS stellt innerhalb der Gruppe der Drogenabhängigen in erster Linie der gemeinsame Gebrauch von Nadeln und Spritzen dar. So konnten in New York und New Jersey Gruppen von drogenabhängigen AIDS-Patienten rekonstruiert werden, die jeweils gemeinsam sozusagen "an einer Spritze hingen" (123).

Nach demographischen Erhebungen sind über 25 % der i.v.-Drogenabhängigen Frauen. Dieses Verhältnis von 3:1 zwischen nicht an AIDS erkrankten drogenabhängigen Männern und Frauen findet unter den AIDS-Patienten keine Entsprechung. Nur 7 % der drogenabhängigen AIDS-Patienten sind Frauen (Geschlechtsverhältnis von Männern zu Frauen 13:1, siehe dazu auch Kapitel 3.4, Tabelle 24).

Hierbei spielt offensichtlich die Tatsache eine Rolle, daß für drogenabhängige Frauen die Gruppe der homosexuellen Männer als zusätzliche Infektionsquelle wegfällt.

Die Verteilung von drogenabhängigen AIDS-Patienten auf die verschiedenen ethnischen Gruppen hingegen weist keine Unterschiede im Vergleich mit nicht an AIDS erkrank-

ten Drogenabhängigen auf.

Für den Zeitraum von Juni 1981 bis Oktober 1982 meldeten die Centers for Disease Control (CDC) 16 Fälle von AIDS bei vorher gesunden, männlichen Gefängnisinsassen - 15 Heterosexuellen, ein Homosexueller - aus New York und New Jersey (50). Alle außer einem Patienten gaben an, sich vor der Inhaftierung regelmäßig Drogen injiziert zu haben, die meisten aber verneinten, dies im Gefängnis fortgesetzt zu haben.

Für sieben dieser Patienten, welche einen Drogenabusus seit Haftbeginn glaubhaft verneinten, ließ sich somit, eine hämatogene Übertragung durch Nadeln vorausgesetzt, auf eine Inkubationszeit zwischen 4 und 36 Monaten - durchschnittlich 16 Monate - schließen, je nach Haftzeit bis zum Auftreten der ersten Symptome (334).

In einer jüngst veröffentlichten Studie konnten bei nicht an AIDS erkrankten sich i.v. Drogen spritzenden Personen Immunalterationen nachgewiesen werden (183). Zwölf (75 %) von 16 Probanden zeigten ein vermindertes T_H/T_S -Verhältnis, zum Teil in Folge erhöhter T_S -Zell-Zahlen (7 von 11), zum Teil in Folge verminderter T_H -Zell-Zahlen (5 von 11).

Diese Befunde stehen in Analogie zu ähnlichen Beobachtungen bei homosexuellen Männern (83, 100, 111, 160, 173, 202, 255, 261, 292).

3.3 Hämophile und andere durch Blut und Plasmaprodukte gefährdete Personen

Über die Transfusion von Blut und Plasmaprodukten können eine Vielzahl von Krankheiten übertragen werden - Hepatitis B und non A - non B, Toxoplasmose, Malaria, Lues, Virusinfektionen mit Epstein-Barr-Viren (EBV), Zytomegalie-Viren (CMV) u.a. (14).

Durch das Bekanntwerden von AIDS-Fällen bei Empfängern von Bluttransfusionen und Plasmaprodukten, wie zum Beispiel Faktor VIII-Konzentration, muß auch AIDS als eine auf diesem Wege übertragbare Erkrankung angesehen werden (6, 41, 46, 47). Empfänger von Transfusionen und Hämophile sind in den USA mit jeweils 1 % an den gesamten AIDS-Fällen beteiligt, in Europa mit 0,5 % bzw. 3 % (siehe Tabelle 8).

In einer Untersuchung an 18 AIDS-Patienten, welche keiner der bekannten Risikogruppen angehörten, aber in einem Zeitraum von 15 bis 57 Monaten (im Mittel 27,5 Monate) vor der Diagnosestellung Transfusionen von Vollblut oder Blutbestandteilen erhalten hatten, ist es Curran und Mitarbeitern (77) gelungen, für alle 7 Patienten, deren Blutspender vollständig erfaßbar waren, wenigstens einen Spender zu finden, der entweder einer der Hauptrisikogruppen für AIDS angehörte, oder aber ein herabgesetztes Verhältnis der T_H/T_S -Zellen aufwies. Allerdings war keiner der Spender manifest an AIDS erkrankt. Bei der Hälfte der Spender (4 von 8) aber bestand eine Lymphadenopathie.

Falls jene Blutspender in diesen Fällen tatsächlich die Infektionsquellen darstellen, ist dies ein weiterer Hinweis dafür, daß AIDS auch durch klinisch unauffällige Personen übertragen werden kann, und latent verlaufende AIDS-Infektionen möglich sind.

Bei einem Fall von AIDS bei einem 20 Monate alten Kind (47), das nach der Geburt wegen einer Erythroblastose mehrere Austauschtransfusionen erhalten hatte, konnte unter den 19 Blutspendern ein Mann gefunden werden, der acht Monate nach der Blutspende an AIDS erkrankte und kurze Zeit später verstarb. Dem Säugling sind von diesem Mann Thrombozyten übertragen worden.

Von den 18 von Curran (77) untersuchten AIDS-Patienten hatten 19 Vollblut, 12 Frech-Frozen-Plasma, 8 Thrombozytenkonzentrate und 16 Erythrozytenkonzentrate erhalten. Einzelnen Patienten ist Blut von über 40 verschiedenen Spendern übertragen worden.

Die letzte Transfusion hatten 14 der 18 Patienten erhalten, bevor die ersten Fälle von AIDS gemeldet worden sind. Die Zeitspanne zwischen der letzten Transfusion und dem Auftreten von AIDS betrug im Mittel 27 Monate.

Da Patienten mit zunehmendem Alter wesentlich häufiger Bluttransfusionen erhalten (296), lag erwartungsgemäß auch das Durchschnittsalter der an AIDS erkrankten Transfusionsempfänger mit 52 Jahren deutlich höher als bei AIDS-Patienten aus anderen Risikogruppen. Das Verhältnis von Männern zu Frauen ist mit 10:8 in dieser Gruppe fast ausgeglichen.

Im Juli 1982 wurden von den Centers for Disease Control die ersten drei Fälle von AIDS bei Hämophilie-A-Patienten gemeldet (41), bis Dezember 1982 war die Zahl auf sieben angestiegen (46).

Die Patienten zeigten die für AIDS typischen Befunde eines Immundefekts des T-Zell-Systems und verstarben an schweren opportunistischen Infektionen. Sie gehörten keiner der bekannten Risikogruppen an, hatten jedoch alle infolge des Faktor VIII Mangels regelmäßig Gerinnungsfaktorenkonzentrate erhalten. Insgesamt sind bis heute mehr als 300 Hämophile an AIDS erkrankt.

Die hämophilen Gerinnungsstörungen A und B werden X-chromosomal rezessiv vererbt und werden folglich nahezu ausnahmslos nur bei Männern manifest. Das Verhältnis von Hämophilen zur Gesamtbevölkerung beträgt in Europa und den USA etwa 1:10.000. 85 % der hämophilen Gerinnungsstörungen entfallen auf die Hämophilie A, welche je nach der noch vorhandenen koagulatorischen Aktivität des Faktor VIII in die leichtere (40 %) und schwere (60 %) unterteilt wird, 15 % auf die Hämophilie B mit herabgesetzter Aktivität des Faktor IX.

In der Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Patienten mit Hämophilie A auf etwa 5.000 geschätzt, in der USA auf etwa 20.000 (232).

Seit den Entdeckungen von Patek und Taylor 1937 (228), welchen es gelang, Gerinnungsfaktoren aus menschlichem Plasma zu isolieren, ist eine symptomatische Therapie der Bluterkrankheit möglich.

Heute werden entweder lyophilisierte Faktoren-Konzen-

trate, welche aus dem Plasma von jeweils 2.000 bis 5.000 Spendern gewonnen werden, oder Kryopräzipitate, gewonnen aus dem Plasma jeweils nur eines Spenders, zur Korrektur der Gerinnungsstörung eingesetzt (82). Beide Präparationen, vor allem aber erstere, stellen mögliche Infektionsübertragungsmedien dar, insbesondere für die Hepatitis B (277). Etwa 85 % aller Hämophilen haben eine positive Hepatitisserologie (323).

Ein neu entwickeltes hitzeinaktiviertes Faktor VIII-Präparat schließt zwar die Übertragung der hitzelabilen CMV und HTLV (human T-cell leukemia-lymphoma virus) weitgehend aus, nicht aber die des stabileren Hepatitis -B-Virus (HBV) (14).

Die Vorteile der lyophilisierten Faktorenkonzentrate liegen in ihrer einfachen auch von den Patienten selbst durchführbaren Handhabung und der unkomplizierten Lagerungsmöglichkeit (82). Allerdings sind gerade diese Präparate in den Verdacht geraten, Immunstörungen hervorzurufen und damit neben der erhöhten Infektionsgefahr infolge der großen Spenderzahl auch einen prädisponierenden Faktor für die AIDS-Infektion bei Hämophilen darzustellen.

Mehrere Untersuchungen ergaben (132, 184, 212), daß Hämophile, welche regelmäßig mit lyophilisierten Faktor VIII-Konzentraten behandelt wurden, ein vermindertes Verhältnis von T_H/T_S -Zellen aufwiesen, entsprechend einer absolut erhöhten Zahl von T_S -Zellen. Außerdem zeigten die Lymphozyten dieser Hämophilen eine herabgesetzte Stimulierbarkeit durch Mitogene (184). Diese Befunde stehen in auffallender Analogie zu jenen bei gesunden

homosexuellen Männern (siehe Kapitel 3.1). Entsprechende Veränderungen konnten bei ausschließlich mit Kryopräzipitaten behandelten Patienten nicht gefunden werden (184, 212).

Eine Untersuchung von Ludlam und Mitarbeitern aus Schottland (194), wo bis dato noch kein Fall von AIDS bei Hämophilen bekannt geworden ist, weist eine verminderte T_H/T_S -Ratio bei zwei Drittel von 23 sonst völlig gesunden Hämophilen auf, welche sowohl mit Kryopräzipitaten, als auch mit lyophilisierten Faktorkonzentraten schottischer Herkunft behandelt wurden. Ludlam schließt daraus, daß die veränderte T_H/T_S -Ratio eine "normale" Reaktion des Immunsystems bei mit Gerinnungsfaktoren behandelten Hämophilen ist.

Eine jüngst veröffentlichte Studie (306) deckt einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabfolgten Infusionen mit lyophilisierten Faktorkonzentraten und den Veränderungen im Immunsystem auf. Danach haben Patienten, welche mehr als 250 Infusionen dieser Art erhalten haben, eine erhöhte Zahl von T_S -Zellen, und die Stimulierbarkeit ihrer Lymphozyten ist herabgesetzt. Patienten mit weniger als 150 Infusionen von Faktorkonzentraten in ihrem bisherigen Leben sind diesbezüglich hingegen unauffällig.

Eine Untersuchung von Evatt und Mitarbeitern (96) über 22 hämophile AIDS-Patienten weist ebenfalls auf einen Zusammenhang zwischen lyophilisierten Faktorkonzentraten und AIDS hin. Alle 22 Patienten wurden regelmäßig mit diesen Präparationen behandelt, keiner hatte routinemäßig Kryopräzipitate erhalten.

Die Zahl der Infusionen ist nach dieser Untersuchung jedoch nicht von Bedeutung für das Auftreten von AIDS bei Hämophilen. Von den 22 Patienten waren fünf unter 20 Jahre alt, drei davon Kinder unter 13 Jahren, und hatten bisher erst relativ wenig Infusionen mit lyophilisierten Faktorenkonzentraten erhalten.

Der entscheidende Grund für das fast ausschließliche Auftreten von AIDS unter Hämophilen bei Empfängern von lyophilisierten Faktorenkonzentraten ist ohne Zweifel in der großen Zahl von Spendern zu sehen, deren Plasma zur Herstellung dieser Präparate verwendet wird, und der damit verbundenen allgemein erhöhten Gefahr einer Infektionsübertragung.

Das Durchschnittsalter der AIDS-Patienten mit Hämophilie liegt bei 35 Jahren, mit einer Streubreite von 9 bis 74 Jahren.

Bemerkenswert ist, daß bis heute nach den uns vorliegenden Angaben bei keinem der hämophilen AIDS-Patienten ein Kaposi Sarkom aufgetreten ist (siehe Tabellen 15 und 16).

Evatt (96) weist darauf hin, daß fast alle Hämophilie-Patienten in ihrem Leben auch Bluttransfusionen erhalten. In der sehr weitgestreuten geographischen Verteilung aber gerade der hämophilen AIDS-Patienten im Gegensatz zu anderen Patientengruppen sieht er den Beweis dafür, daß die Übertragung von AIDS auf Hämophile doch in der überwiegenden Zahl der Fälle durch Faktorenkonzentrate erfolgt und nicht über Bluttransfusionen, da jene in wenigen Zentren hergestellt weithin verteilt werden, diese aber meist am selben Ort verwendet werden, wo sie abgenommen wurden.

Angesichts der AIDS-Fälle bei Hämophilen und Empfängern von Transfusionen ist die Forderung der Centers for Disease Control als gerechtfertigt zu betrachten, wonach Personen aus den Hauptrisikogruppen nicht mehr zu Blutspenden herangezogen werden sollen, solange bis ein verlässlicher, spezifischer Screening-Test es ermöglicht, latente Träger des AIDS-Virus ausfindig zu machen (51).

In den Verdacht geraten, möglicherweise ein Übertragungsstoff für AIDS zu sein, ist auch der Hepatitis-B-Impfstoff. Da das HBV bisher nicht in Gewebe- oder Zellkulturen anzüchtbar ist, muß das die Immunität erzeugende HBs-Antigen aus dem Blutplasma von chronischen HBs-Antigen-Trägern gewonnen werden. Ein Teil der hierzu herangezogenen Spender stammt aus den AIDS-Risikogruppen, insbesondere aus der Gruppe der männlichen Homosexuellen, welche, wie schon erwähnt, eine sehr hohe Durchseuchungsrate mit HBV aufweisen.

Dieser Verdacht hat sich jedoch bisher in keiner Weise bestätigt (42, 81, 269, 316).

Nach siebenjähriger Beobachtungszeit konnte bei rund 20.000 im Rahmen von klinischen Prüfungen geimpften Personen kein Fall von AIDS oder von anderen Infektionen, die kausal mit der Impfung zusammenhingen, beobachtet werden. Bei 200.000 seit 1981 geimpften Personen außerhalb der Hauptrisikogruppen trat ebenfalls kein Fall von AIDS auf.

Bei der über mehrere Inaktivierungsschritte laufenden Gewinnung des reinen HBs-Antigens werden sowohl sämtliche im Spenderplasma enthaltenen Proteine, als auch al-

le denkbaren menschen- oder tierpathogenen Viren eliminiert. Im Endprodukt sind demnach auch mit empfindlichen Nachweismethoden keine Fremdproteine mehr feststellbar.

Die Hepatitis-B-Impfung gilt somit als ungefährlich und wird für Hepatitis B gefährdete Personen dringend empfohlen.

Aus denselben Gründen, weswegen medizinisches und zahnmedizinisches Personal zur Gruppe der Hepatitis B gefährdeten Personen zählt, muß dieser Personenkreis auch als potentiell AIDS gefährdet angesehen werden. Durch versehentliche Stiche mit gebrauchten Injektionsnadeln oder durch den Kontakt mit verschiedenen Körperflüssigkeiten ist die Möglichkeit der Übertragung von AIDS gegeben.

Auch nach den neuesten Untersuchungen (58, 257) ist bisher kein Fall von AIDS bei einem Mitglied des medizinischen Personals bekannt geworden, welcher auf einen berufsbedingten Kontakt zu einem AIDS-Patient zurückzuführen wäre.

Nach regelmäßigen Kontrollen an insgesamt 200 Personen, welche im Rahmen ihres medizinischen Berufes mit AIDS-Patienten intensiv in Kontakt kamen, fand sich bei einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten und mehr kein Fall, bei dem AIDS oder für AIDS verdächtige Symptome aufgetreten sind (58, 257).

Rhame (257) weist darauf hin, daß nicht alle Viren eine so hohe Infektionsgefahr für das medizinische Personal darstellen wie das HBV. Ein einmaliger Stich mit einer

HBV-infizierten Nadel führt in bis zu 27 % der Fälle zum Auftreten einer Hepatitis B (278). Bei bestimmten Gruppen des klinischen Personals ist das Risiko an einer Hepatitis B zu erkranken, bis zu sechsmal höher als in der übrigen Bevölkerung (84).

Eine vergleichbar starke Gefährdung für das medizinische Personal durch andere Viren, wie etwa auch HTLV III, ist nach Rhame sehr unwahrscheinlich (257).

Sowohl von seiten der Centers for Disease Control (44, 51, 54), als auch in anderen Arbeiten (74, 147, 218) sind wiederholt Listen von Vorsichtsmaßnahmen für das mit der Diagnostik und Pflege betraute medizinische Personal veröffentlicht worden. Diese Verhaltensregeln zur Infektionsverhütung entsprechen im wesentlichen jenen, die für den Umgang mit Hepatitis B Patienten gelten.

3.4 Frauen, Kinder

Nur etwa 7 % aller erwachsenen AIDS-Patienten sind Frauen (2, 325). Sieht man aber einmal von der Gruppe der Homosexuellen und jener der Hämophiliepatienten ab, welche ausschließlich von Männern gebildet werden, so ergibt sich für die übrigen Patientengruppen ein deutlich ausgeglicheneres Verhältnis von Männern zu Frauen (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24:

Verteilung der Geschlechter innerhalb der nicht ausschließlich von Männern gebildeten Patientengruppen bei AIDS

Patientengruppen	Frauen	Männer
Drogenabhängige ⁺ (123)	7 %	93 %
Haitianer in den USA (2)	13 %	87 %
Haitianer in Haiti (227, 121)	27 %	73 %
Afrikaner (159)	40 %	60 %
Empfänger von Blut- transfusionen (77)	44 %	56 %
Andere (61)	45 %	55 %

+) Allen J.R. (2) gibt den prozentualen Anteil der Frauen bei drogenabhängigen AIDS-Patienten mit 21 % an.

AIDS ist durchaus nicht als eine "spezifische" Männerkrankheit" anzusehen, vielmehr ist anzunehmen, daß die insgesamt weit höhere Zahl von männlichen AIDS-Patienten ihren Grund darin hat, daß unter den Männern jene Personenkreise zu finden sind, die sich in besonders hohem Grade gewissen Infektionsrisiken aussetzen. Sind Frauen aber ebenfalls diesen Risiken ausgesetzt, so erkranken sie mit nicht minderer Wahrscheinlichkeit.

Der höchste Prozentsatz an Frauen findet sich unter jenen AIDS-Patienten, die keiner Risikogruppe zugeordnet werden können. In Europa macht diese Patientengruppe etwa 6 %, in den USA etwa 5 % aller AIDS-Fälle aus (siehe Tabelle 8).

Ein Teil dieser Patienten - in den USA etwa ein Fünftel (38, 55, 61) - sind heterosexuelle Partner von AIDS-Patienten oder Personen mit hohem AIDS-Risiko. In dieser Gruppe sind Frauen mit über 90 % vertreten.

Unter den anderen keiner Risikogruppe angehörenden AIDS-Patienten fanden sich gehäuft Personen, die mit Prostituierten verkehrten oder in den letzten fünf Jahren eine sehr hohe Zahl an Sexualpartnern hatten (61).

In mehreren Untersuchungen wurde inzwischen eindeutig nachgewiesen, daß AIDS durch normalen heterosexuellen Verkehr und allgemein engen körperlichen Kontakt übertragen werden kann (49, 146, 206, 238, 240).

Der erste Fall, in welchem AIDS mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließlich auf diesem Wege übertragen wurde, ist im Oktober 1981 an einer 25-jährigen Frau

diagnostiziert worden, welche eine enge sexuelle Beziehung zu einem nicht an AIDS erkrankten, sich jedoch regelmäßig i.v. Drogen applizierenden Mann unterhielt (206). Diese Frau gehörte keiner der Risikogruppen an, insbesondere verneinte sie glaubhaft, selbst jemals Drogen genommen zu haben.

Zwei weitere Fälle von AIDS bei weiblichen Sexualpartnern von an AIDS erkrankten Drogenabhängigen meldeten die Centers for Disease Control im Januar 1983 (49). Auch diese Frauen waren keinen weiteren Risikofaktoren ausgesetzt.

Auf die Tatsache, daß die Übertragung von AIDS auch von der Frau auf den Mann stattfinden kann, macht eine jüngst von Baumann und Anabitate veröffentlichte Arbeit aufmerksam (11). Bei zwei Sexualpartnern einer an AIDS erkrankten Frau wurde ein Lymphadenopathiesyndrom bzw. ein herabgesetztes T_H/T_S -Verhältnis mit niedriger T_H -Zell-Zahl und eine cutane Anergie nachgewiesen.

Harris und Mitarbeiter (146) untersuchten sieben weibliche, keiner Risikogruppe angehörende, monogame Sexualpartner von an AIDS erkrankten Drogenabhängigen. Eine der Frauen erkrankte an AIDS. Bei einer anderen wurde eine Lymphadenopathie mit Lymphopenie und vermindertem T_H/T_S -Verhältnis gefunden. Weitere vier Frauen wiesen zumindest leichte Immunstörungen und Lymphknotenschwellungen auf. Nur eine Frau zeigte keinerlei verdächtige Befunde.

All diesen Fällen (11, 49, 146, 206, 238) ist gemeinsam, daß weder promiskuitives Verhalten, noch ungewöhnliche

Sexualpraktiken bei der Übertragung von AIDS eine Rolle gespielt haben. Regelmäßig oder auch nur sehr selten (240) praktizierter zwischengeschlechtlicher Verkehr mit einem einzelnen infektiösen Partner reichte aus, um zu einer Übertragung von AIDS zu führen.

Dies widerspricht der von einzelnen Autoren geäußerten Vermutung, daß die mit mehrschichtigem Plattenepithel ausgekleidete Vagina eine wirksame Barriere gegen das AIDS-Virus darstellen könnte (256, 283). Möglicherweise aber ist die Infektionsgefahr bei normalem Sexualverkehr infolge der seltener auftretenden Schleimhautläsionen etwas geringer als beim Analverkehr (61).

Zu erwähnen ist, daß bei einer Untersuchung an gesunden, weiblichen Prostituierten in New York (318) keine abnormen T-Zell-Befunde erhoben werden konnten, wie man dies etwa in Analogie zu promiskuitiven, homosexuellen Männern erwartet hatte. Es gibt jedoch Anzeichen dafür, daß Prostituierte in zunehmendem Maße eine Infektionsquelle für AIDS darstellen (61).

Bis November 1984 sind den Centers for Disease Control 72 Erkrankungsfälle bei Kindern unter 13 Jahren gemeldet worden, die dem Krankheitsbild von AIDS bei Erwachsenen weitestgehend entsprechen (61).

Männlichen Geschlechts waren 42 (58 %) der Kinder. Eine *Pneumocystis carinii* Pneumonie hatten 50 (69 %) entwickelt, ein Kaposi Sarkom 4 (6 %). Bei zwei Kindern war ein Kaposi Sarkom und eine *Pneumocystis carinii* Pneumonie aufgetreten und 16 (22 %) erkrankten an anderen opportunistischen Infektionen.

Von diesen 72 Kindern stammten 29 (40 %) aus Familien,

in denen wenigstens ein Elternteil i.v. Drogenabusus betrieb. Haitianischer Abstammung sind 17 (24 %) der Kinder. In 12 Fällen (17 %) konnte der Erhalt von Bluttransfusionen mit dem Auftreten von AIDS in Verbindung gebracht werden. Eine Hämophilie bestand bei vier Kindern. Nur in einem Fall konnte weder für das Kind, noch für dessen Eltern ein erhöhtes AIDS-Risiko angegeben werden (38, 61).

Genauere Untersuchungen von an AIDS erkrankten Kindern, deren Eltern mit hohem AIDS-Risiko behaftet sind (48, 225, 266, 275) zeigten die auch bei Erwachsenen typischen immunologischen Befunde. Als einziger Unterschied fiel auf, daß Kinder mit AIDS in der Regel keine verminderte Lymphozytengesamtzahl haben.

Bei einigen Kindern konnten zwar verschiedene AIDS-typische Störungen der Immunität und allgemeine Symptome, wie Gedeihstörungen, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie und Diarrhoe gefunden werden, es traten jedoch bei ihnen keine der typischen opportunistischen Infektionen oder ein Kaposi Sarkom auf. Zwei dieser Kinder verstarben an den Allgemeinsymptomen (275).

Bei den Müttern der Kinder, welche entweder einer der Hauptrisikogruppen angehörten oder mit Personen aus diesen Gruppen in engem Kontakt standen, konnten in mehreren Fällen ebenfalls abnorme immunologische Befunde erhoben werden. In einzelnen Fällen erkrankten Mütter selbst im Laufe der Zeit an AIDS.

Bei keinem der untersuchten Kinder gab es Anhaltspunkte dafür, daß sie an einem angeborenen, primären Immundefekt litten.

Zu einem großen Teil stammten die Kinder aus sehr schlechten sozialen Verhältnissen, vor allem aus dem Milieu der Prostituierten oder Drogenabhängigen.

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ob AIDS von einer erkrankten oder latent infektiösen Schwangeren direkt, sei es diaplazentar oder sub partu, auf das Kind übertragen werden kann, oder aber ausschließlich der über längere Zeit dauernde enge Kontakt des Neugeborenen zu einer infektiösen Person ausschlaggebend ist.

Bei allen untersuchten Fällen von AIDS bei Kindern, deren Eltern aus einer der Risikogruppen stammten, traten die ersten Symptome im Alter von einem bis neun Monaten auf.

Dieser Sachverhalt läßt die Übertragbarkeit von AIDS sub partu als durchaus möglich erscheinen. Andererseits kann aber auch die Übertragung erst durch den engen Kontakt des Kindes mit der Mutter, etwa beim Stillen über die Muttermilch, oder durch den Kontakt zu anderen infektiösen Personen stattgefunden haben.

Eine diaplazentare Infektion ist ebenfalls nicht auszuschließen. In einer Studie über drei von einer drogenabhängigen Prostituierten mit eindeutigen Immunstörungen innerhalb von vier Jahren geborene Halbgeschwister, die alle innerhalb von zwei bis 14 Monaten nach der Geburt AIDS-typische Symptome entwickelten, glauben Cowan und Mitarbeiter (76), Anhaltspunkte für eine diaplazentare Infektion gefunden zu haben.

Ihre Annahme stützt sich im wesentlichen darauf, daß auch ein durch Sektio entbundenes Kind nach bereits

zwei Monaten erkrankte. Zum anderen weisen sie darauf hin, daß sich erst nach Anrechnung auch der Graviditätszeit die für AIDS durchschnittliche Inkubationszeit von etwa 15 Monaten annähernd auch für an AIDS erkrankte Neugeborene ergäbe.

Allerdings lebte gerade das abdominell entbundene Kind als einziges sofort nach der Geburt in engem Kontakt mit der Mutter. Zudem ist es durchaus denkbar, daß die Inkubationszeit von AIDS gerade bei Neugeborenen wesentlich kürzer ist als bei Erwachsenen.

Nicht zuletzt sprachen auch die bisher bekannt gewordenen Fälle, bei denen Frauen während der Schwangerschaft bereits an AIDS erkrankt waren, eher gegen eine intrauterine Übertragung (162, 250). Denn keines der beiden von diesen Frauen vaginal entbundenen Kinder, welche sofort nach der Geburt von der Mutter isoliert wurden, zeigt in einem Zeitraum von drei bzw. vier Monaten irgendwelche abnormalen immunologischen Befunde.

4. DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer manifesten AIDS-Erkrankung hat sich auf die Zusammenschau einer Vielzahl von immunologischen, serologischen und klinischen Befunden zu stützen (23, 176, 285, 297, siehe Tabelle 25).

Daß einzelne für AIDS typische Parameter für sich genommen hinsichtlich der Diagnosestellung von AIDS mit großer Zurückhaltung zu interpretieren sind, haben gerade auch neuere Untersuchungen gezeigt. So wurde nachgewiesen, daß nicht nur die Erhöhung der T_S -Zell-Zahl, welche bekanntermaßen häufig allgemein im Zusammenhang mit viralen Infektionen zu finden ist (259, 265, 301), sondern auch die für AIDS typische deutliche Verminderung der T_H -Zell-Zahl sich spontan normalisieren kann (203, 235).

Durch den Nachweis der Antikörper gegen den AIDS-Virus LAV-HTLV III (dazu siehe Kapitel 4.2) ist heute eine relativ spezifische Diagnostik für eine erfolgte Infektion mit diesem Virus möglich, die auch für Screening-Untersuchungen etwa bei Blutspendern einsetzbar ist. (30)

Jedoch bedeutet ein positiver Virusnachweis bzw. Nachweis von Antikörpern gegen LAV - HTLV III allein durchaus noch nicht, daß der Patient an AIDS erkrankt ist oder erkranken wird.

Andere Parameter, welche bei Personen mit AIDS verdächtigen Symptomen und AIDS-Patienten zu einem hohen Prozentsatz abnormale Werte zeigen und als möglicherweise einsetzbar für Screening-Untersuchungen zur Diskussion

Tabelle 25:

Laborparameter zur Diagnostik von AIDS

Inkubationszeit	LAV - HTLV III +
Lymphadenopathiesyndrom (LAS):	Leukozyten $\uparrow$ Lymphocyten $\downarrow$, selten $\uparrow$ T_H -Zellen $\downarrow$ oder $\sim$ T_S -Zellen $\uparrow, \uparrow$ oder $\sim$ T_H/T_S $\downarrow$ oder $\sim$ IgG $\uparrow$, IgA $\uparrow$ Lymphocytenstimulierbarkeit $\downarrow$ LAV - HTLV III +
Manifestes Stadium von AIDS:	Lymphocyten $\downarrow$ T-Lymphocyten $\downarrow$ T_H -Zellen $\downarrow$ T_S -Zellen $\uparrow, \downarrow$ oder $\sim$ T_H/T_S $\downarrow$ kutane Anergie Lymphocytenstimulierbarkeit $\downarrow$ IgG $\uparrow$, IgA $\uparrow$ zirkulierende Immunkomplexe $\uparrow$ Complement $\uparrow$ Interleukin-2 $\downarrow$ α -IFN $\downarrow$, γ -IFN $\downarrow$ säure-labiles α -IFN $\uparrow$ Thymulin $\downarrow$ α 1-Thymusin Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie LAV - HTLV III +

gestellt wurden - säure-labiles α -Interferon (98), Neopterin (112), β -2 Mikroglobulin (108), α -Interferon (109) - haben sich nicht als ausreichend spezifisch erwiesen (71, 285).

4.1 Immunologische Aspekte

Im Zentrum der Immunstörung bei AIDS stehen schwere Defekte des T-Zell-Systems (3, 23, 101, 102, 111, 120, 136, 205, 214, 239, 255, 261, 272, 284, 285, 292, 297). Hierbei gilt im allgemeinen, daß die Störungen des T-Zell-Systems bei AIDS-Patienten, welche an opportunistischen Infektionen leiden, stärker ausgeprägt sind als bei jenen, die eine Neoplasie entwickeln.

Seinen generellen Ausdruck findet der T-Zell-Defekt in einer deutlichen Lymphopenie. Diese ist zurückzuführen auf eine herabgesetzte Zahl von T-Lymphozyten im Blut.

Mittels monoklonaler Antikörper (MOA) gegen spezifische Zelloberflächenantigene der T-Lymphozyten lassen sich deren Subpopulationen identifizieren und quantifizieren. Durch die Immunfluoreszenz-Technik läßt sich feststellen, daß AIDS-Patienten generell eine verminderte Zahl von sogenannten T-Helfer-Zellen (T_H -Zellen werden durch OKT 4 oder anti-Leu 3a bestimmt) aufweisen. Die Lymphozytenuntergruppe der sogenannten T-Suppressor-Zellen (T_S -Zellen werden durch OKT 8 oder anti-Leu 2a bestimmt) dagegen weist geringere Veränderungen auf, teils nach oben, teils nach unten.

Diese Zahlenverschiebungen lassen sich anschaulich durch ein vermindertes Verhältnis von T_H/T_S -Zellen ausdrücken. Dieser Quotient liegt bei gesunden Personen normalerweise über 1. Bei AIDS-Patienten kommt es in Extremfällen zu einem Absinken dieses Wertes auf bis zu 0,1.

Wichtig aber ist zu betonen, daß allein eine herabgesetzte T_H/T_S -Ratio keinerlei definitive Aussagekraft besitzt bezüglich der Diagnose eines sich klinisch manifestierenden erworbenen Immundefektsyndroms (1,9, 49,83,100,102,111,132,137,146,160,173,183,184,202,212, 234,238,253,255,261,285,292; siehe auch Kapitel 4.1 bis 4.3).

Die Verminderung des T_H/T_S -Verhältnisses kann etwa nach Übertragung von körperfremden Eiweißstoffen und vor allem bei den verschiedensten Infektionskrankheiten beobachtet werden, die in keinem Zusammenhang zu AIDS stehen müssen, jedoch gerade auch bei Homosexuellen* und Drogenabhängigen häufig zu beobachten sind (siehe Kapitel 4.1).

In diesen Fällen beruht die T_H/T_S -Verminderung auf einer Erhöhung der T_S -Zell-Zahl.

Nur beiläufig sei darauf hingewiesen, daß die Funktionen der T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen innerhalb des T-Zell-Systems weit komplexerer Art sind, als dies ihre Bezeichnungen andeuten (285, 297).

Die Störungen des T-Zell-Systems lassen sich auch mittels anderer Untersuchungen deutlich machen.

Auf Intracutanteste mit verschiedenen Recall-Antigenen wie Tuberkulin, Candidin, Trichophytin, Varidase, Diphtherietoxoid, Tetanustoxoid usw. - zeigen AIDS-Patienten eine verminderte Immunantwort vom verzögerten Typ bis hin zur völligen Anergie.

Diese Anergie entspricht einer herabgesetzten Stimulierbarkeit der Lymphozyten in vitro auf Mitogene - Phytohämagglutinin, Pokeweed-Mitogen - und spezifische Alloantigene im Lymphozytentransformationstest.

Lane und Mitarbeiter (180) haben festgestellt, daß nicht nur T-Lymphozyten, sondern auch B-Lymphozyten auf diese spezifischen Alloantigene eine verminderte Stimulierbarkeit aufweisen.

Auf eine reduzierte Produktion von Interleukin-2 bei AIDS, einem Lymphokinin, welches von T_H -Zellen gebildet wird und unter anderem die Stimulierbarkeit von T-Zellen auf Mitogene und ihre Zytotoxizität steigert, wurde in einer Untersuchung von Ebert und Mitarbeitern (92) hingewiesen.

Eine andere Untersuchung berichtet von einer verminderten Rezeptorenzahl auf den T-Lymphozyten für Interleukin-2 bei normaler Produktion dieses Lymphokinins (99), wobei jedoch aufgrund der erhöhten Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten von AIDS-Patienten nach Zugabe von exogenem Interleukin-2 in vitro für wenigstens einen Teil der Zellen eine normale Rezeptorenbesetzung angenommen werden muß (92, 262).

Die B-Lymphozyten von AIDS-Patienten sind charakteri-

siert durch eine deutlich gesteigerte polyklonale Aktivität. Dies spiegelt sich wider in erhöhten Immunglobulinkonzentrationen, insbesondere der Gruppen IgG und IgA (111, 136, 205, 284, 292).

Diese Beobachtungen in Zusammenhang mit erhöhten Antikörper-Titern gegen verschiedene Viren legten die Vermutung nahe, daß das B-Zell-System bei AIDS weitgehend intakt sei. Eine neuere Studie von Amman und Mitarbeitern (4) jedoch zeigte, daß die Antikörper-Produktion als Antwort auf eine Neu-Exposition mit einem Antigen - verwendet wurden Pneumokokken-Polysaccharide - bei AIDS-Patienten signifikant niedriger ausfiel, als bei gesunden Vergleichspersonen.

Dies läßt auf eine Störung der primären Immunantwort im B-Zell-System schließen, mit erhöhten Immunglobulinspiegeln, bei reduzierter Fähigkeit auf neu zugeführte Antigene zu reagieren. Man fand dementsprechend bei AIDS-Patienten eine erhöhte Zahl von B-Zellen, welche spontan und unreguliert polyklonale Immunglobuline bilden (180).

Die meisten Untersuchungen haben gezeigt, daß AIDS-Patienten erhöhte Werte für Complement und zirkulierende Immunkomplexe aufweisen (3, 144, 272).

Amman (1) nimmt an, daß die vereinzelt bei AIDS-Patienten beobachtete idiopathische thrombozytopenische Purpura (216) möglicherweise auf eine thrombozytenadhärente Wirkung dieser Immunkomplexe zurückzuführen sei und nicht Erfolg eines autoimmunen Geschehens.

Auch die Aktivität der sogenannten Natural-Killer-Zel-

len (NK), einer Gruppe von Interferon (IFN)-abhängigen Immunzellen, welches keiner spezifischen Sensibilisierung bedürfen, scheint bei AIDS-Patienten gestört zu sein (261,282). Diesen Zellen wird vor allem eine grosse Bedeutung bei der Immunüberwachung gegen Tumorzellen zugeschrieben.

Dieser Befund kann in Zusammenhang mit den niedrigen Spiegeln sowohl für α -IFN (109, 192), als auch γ -IFN (219) gesehen werden. Deutlich erhöht sind hingegen die Werte für ein atypisches säure-labiles α -IFN (31, 98, 294).

Unter den Thymushormonen, welche für die Reifung der T-Zellen von Bedeutung sein sollen, ist Thymulin erniedrigt (79), α 1-Thymosin, welches zusätzlich T-Zellen zur Produktion von Lymphokinen veranlaßt, hingegen ist erhöht (133, 152, 193).

Dies ist im Sinne einer fehlenden hemmenden Rückkopplung durch die vermindert Lymphokine bildenden T-Zellen interpretierbar. Diese Interpretation aber wird von anderer Seite als zu vereinfachend abgelehnt (15).

Nach Angaben von Pniching und Mitarbeitern (233) ist auch die Funktion der Monozyten, was ihre Fähigkeit zur Fortbewegung, Chemotaxis und Phagozytose betrifft, bei AIDS-Patienten beeinträchtigt.

Auf das Vorliegen einer Thymusdysplasie mit Verlust der sogenannten Hassal-Körperchen und Zeichen von Plasma-Zell-Infiltration und Fibrose bei AIDS weisen eine Studie von Elie und Mitarbeitern (94), sowie eine neuere Arbeit von Seemayer und Mitarbeitern (279) hin.

Eine vermindert dichte Besiedelung der unteren Epidermis-lagen mit Langerhans-Zellen - diese Zellen gehören dem Monozyten-Makrophagen-System an (24) - konnten Belsito und Mitarbeiter für AIDS-Patienten und Patienten mit AIDS verdächtigen Symptomen mittels Immunfluoreszenz-methoden aufzeigen (13).

Eine andere jüngst veröffentlichte Studie wies Antikörper gegen Lymphozyten bei AIDS-Patienten nach (331).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Vielzahl von Immunstörungen bei AIDS-Patienten gefunden und beschrieben werden konnten, es jedoch schwer ist, primäre von sekundären Veränderungen zu unterscheiden, insofern man das Immunsystem als ein Netz von verschiedenen Einzel-funktionen zu verstehen hat, in dem alles mit allem in Verbindung steht (285).

4.2 Virologische Aspekte

Schon bald nach Bekanntwerden der ersten Fälle von AIDS wurde der Verdacht geäußert, daß dem Krankheitsbild des erworbenen Immundefektsyndroms ursächlich ein virales Geschehen zugrunde liegen müsse (39).

Aufgrund einer Vielzahl epidemiologischer Beobachtungen ließen sich über den Erreger von AIDS verschiedene definitive Feststellungen treffen, noch bevor das die Erkrankung verursachende Virus gefunden war:

- Der Erreger ist zumindest in den Regionen, in denen AIDS als bisher unbekanntes Krankheitsbild jetzt epidemieartig auftritt, neu bzw. neuartig, etwa im Sinne einer Mutante eines bekannten Virus;
- Die Übertragung des Erregers erfolgt weitestgehend nach demselben Modus wie bei der Hepatitis B;
- Die Übertragung von AIDS kann auch durch eine latent infektiöse Person erfolgen;
- Eine indirekte Übertragung des Erregers durch Transfusionen von Vollblut oder Plasmaprodukten ist möglich;
- Das manifeste Stadium der Erkrankung ist durch eine letztlich das gesamte Immunsystem betreffende Immunstörung gekennzeichnet, welche ihr Zentrum im T-Zell-System hat, so daß dem Erreger eine spezifische pathogene Wirkung auf das T-Zell-System zugeschrieben werden muß.

Als mögliche Erreger wurden anfangs vor allem das Zytomegalie-Virus (CMV) und das Epstein-Barr-Virus (EBV), aber auch das Hepatitis-B-Virus (HBV) diskutiert (63, 86, 90, 111, 136, 184, 247, 249, 261, 284), da diese Viren oder Antikörper gegen sie zu einem hohen Prozentsatz bei AIDS-Patienten und Personen aus den Risikogruppen nachweisbar sind, und ihnen eine potentiell immunsupprimierende Wirkung zugeschrieben wird (259, 265, 301).

Der entscheidende Schritt zur Beantwortung der Frage nach der infektiösen Genese von AIDS war vollzogen, als im

Frühjahr 1983 sowohl der Arbeitsgruppe um Robert Gallo, vom National Cancer Institute in Bethesda (Maryland, USA), als auch Luc Montagnier und seinen Mitarbeitern vom Institute Pasteur in Paris, der Nachweis eines menschenpathogenen Retrovirus bei AIDS-Patienten gelang (10, 114).

Retroviren waren bisher vor allem bekannt als Erreger maligner Erkrankungen - Leukämien und Lymphome - bei verschiedenen Wirbeltieren (16, 113).

Bei Katzen kann es nach einer Infektion mit dem FeLV (feline-leukämia-virus) genannten Retrovirus zum Auftreten einer schweren Immunsuppression ohne eine begleitende Leukämie kommen (145, 302). Bei Rhesusaffen, welche ein dem erworbenen Immundefektsyndrom ähnliches Krankheitsbild - simian AIDS (SAIDS) genannt - zeigten, konnte in den USA ein Retrovirus Typ D isoliert werden und durch Übertragung auf gesunde Rhesusaffen bei diesen dasselbe Krankheitsbild hervorgerufen werden (204).

Retroviren verfügen über eine RNA-abhängige DNA-Polymerase, die sogenannte reverse Transskriptase, die das RNA-Genom des Virus in eine komplementäre DNA transkribiert. Diese kann in die DNA der infizierten Zelle als Provirus eingebaut werden (116).

Der Arbeitsgruppe um Robert Gallo gelang es 1980 erstmalig, aus T-Lymphozyten von Patienten, die an malignen T-Zell-Erkrankungen litten, menschenpathogene Retroviren zu isolieren, welche Retroviren Typ C oder HTLV (human T-cell leukemia lymphoma virus) genannt wurden (241, 242).

Man unterscheidet heute das HTLV I, welches als Erreger der T-Zell-Leukämie und der T-Zell-Lymphome beim Erwachsenen - ATLL, adult T-cell leukemia and lymphoma - gilt, von dem sich deutlich davon unterscheidenden HTLV II, welches aus T-Zellen von Patienten mit Haarzellenleukämie isoliert werden konnte (116, 167).

Nach epidemiologischen Untersuchungen ist das HTLV I als endemisch in gewissen Regionen Afrikas, Süd-Amerikas, Japans und der Karibik anzusehen (116, 117, 245).

Luc Montagnier und seinen Mitarbeitern gelang es, aus Lymphknotenzellen eines homosexuellen Mannes, der an einem Lymphadenopathiesyndrom litt, einen Retrovirus Typ C zu isolieren, der sich von den bisher bekannten menschenpathogenen Retroviren morphologisch deutlich unterschied (10). Dieser Virus wurde als LAV (lymphadenopathy-associated virus) bezeichnet.

Die Arbeitsgruppe um Robert Gallo in den USA meldete zur gleichen Zeit den Nachweis von Antigenen gegen menschenpathogene Retroviren an Lymphozyten von drei AIDS-Patienten. Zudem war es gelungen, in einem Fall von AIDS ein Retrovirus zu isolieren, welches große Ähnlichkeit zu dem bekannten HTLV I aufwies (114). Dieses Virus wurde HTLV III genannt.

Des weiteren fand man in den USA vereinzelt provirale DNA dieses Retrovirus in den Lymphozyten von AIDS-Patienten (119), sowie für Retroviren Typ C spezifische Antikörper gegen Zellmembran-Antigene (95). Bei 19 von 75 AIDS-Patienten ließen sich diese Antikörper nachweisen, jedoch nur bei zwei von 336 Kontrollpersonen.

Weitere Untersuchungen an Hämophilen (311), an Blutspendern von Patienten, die nach Transfusionen an AIDS erkrankt waren (161), an AIDS-Patienten und Personen aus Risikogruppen (207), und insbesondere eine Studie, in der gezeigt werden konnte, daß jene Zellmembran-Antigene, gegen die sowohl ATLL-Patienten, AIDS-Patienten und gesunde HTLV-Träger Antikörper aufwiesen, direkt mit der Anwesenheit von Virus-Proteinen in der Zelle korreliert sind (273), erhärteten den Verdacht, daß menschenpathogene Retroviren Typ C als die Erreger von AIDS anzusehen sind.

Eingehende serologische und virologische Untersuchungen zeigten, daß jenes von Gallo und Mitarbeitern isolierte Virus HTLV III einerseits morphologisch, biologisch und seinem Antigenmuster nach eindeutig von HTLV I und HTLV II zu unterscheiden ist, andererseits zweifelsfrei zur Gruppe der menschenpathogenen Retroviren gehört (117, 274).

Aufgrund von Vergleichen werden heute LAV und HTLV III als dasselbe Virus angesehen (60, 151). Im europäischen Sprachgebrauch einigte man sich auf die Virusbezeichnung LAV - HTLV III, womit der herausragenden Leistung beider Arbeitsgruppen Rechnung getragen wird.

Der AIDS-Erreger LAV - HTLV III konnte nach einer späteren Untersuchung von Gallo und Mitarbeitern (115) bei 18 von 21 (86 %) Patienten mit AIDS-Verdacht isoliert werden, bei 26 von 72 (36 %) Patienten mit voll entwickeltem AIDS und bei drei von vier klinisch unauffälligen Müttern, deren Kinder an AIDS erkrankt waren.

Untersuchungen auf LAV - HTLV III spezifische Antikörper im Serum ergaben bei AIDS-Patienten in bis zu 96 % der Fälle positive Ergebnisse, bei Patienten mit LAS in bis zu 91 % der Fälle (26, 117, 268, 321).

Ebenfalls LAV - HTLV III-Antikörper positiv waren 18 % bis 55 % gesunder homosexueller Männer (26, 60, 321).

Nicht an AIDS erkrankte Drogenabhängige aus den USA hatten in bis zu 87 % Antikörper gegen LAV - HTLV III, wobei auffiel, daß von 35 Personen, die sich seit 1981 in Entzugsbehandlung befanden und den Drogenkonsum drastisch reduziert hatten, nur bei drei LAV - HTLV III Antikörper nachgewiesen werden konnten (60).

Von 25 sonst gesunden Hämophilen aus den USA, welche mit lyophilisierten Faktorenkonzentraten behandelt wurden, hatten 18 (72 %) LAV - HTLV III-Antikörper. Man geht heute davon aus, daß weltweit etwa ein Drittel aller Hämophilen Antikörper gegen LAV - HTLV III besitzt, in der Bundesrepublik möglicherweise bereits die Hälfte (151). Seit 1. Januar 1985 dürfen nur mehr auf LAV - HTLV III-Antikörper geprüfte Faktor III-Konzentrate verabreicht werden.

Bei den verschiedenen Untersuchungen an gesunden, keiner Risikogruppe angehörenden Kontrollpersonen wurden nur bei höchstens 1 % der Probanden Antikörper gegen LAV - HTLV III nachgewiesen (26, 268, 321).

Über das Verhalten des LAV - HTLV III im Körper ist noch wenig bekannt. Für alle menschenpathogenen Retroviren gilt, daß sie im Körper bevorzugt oder ausschließlich T-Lymphozyten befallen (116, 117). Nur in vitro konnte

bisher gezeigt werden, daß Retroviren Typ C auch B-Lymphozyten befallen können (151).

Im Gegensatz zu HTLV I und HTLV II, welche die von ihnen befallenen Lymphozyten teilweise durch Zelltransformation zur unkontrollierten Proliferation bringen, wirkt LAV - HTLV III zytopathisch auf die von ihm in der Hauptsache befallenen T_H -Zellen (115, 116, 170).

Dieser Sachverhalt könnte sowohl den oft drastischen Mangel an T_H -Zellen bei AIDS-Patienten erklären, als auch die Tatsache, daß bei manchen Patienten, aus deren T_H -Zellen das Virus zu isolieren war, eine entsprechende Virusnachweis zu einem späteren Zeitpunkt negativ ausfiel. In einem solchen Fall sind möglicherweise die infizierten Lymphozyten in der Zwischenzeit in ihrer Masse zugrunde gegangen (60, 117, 119). Es ist denkbar, daß die Zerstörung der T_H -Zellen durch das Virus schubweise verläuft.

LAV/HTLV III läßt sich außer im Blut, im Speichel, in der Samenflüssigkeit, im Urin, in der Muttermilch und in der Tränenflüssigkeit nachweisen (117, 140, 62a).

Es ist anzunehmen, daß LAV/HTLV III, wie es für Retroviren typisch ist, über mehrere Jahre in den von ihm befallenen Zellen als DNA-Provirus in einem sogenannten kryptischen Zustand verharren kann. Offen ist dabei die Frage, auf welche Weise es reaktiviert wird, und ob seine Virulenz durch einen Co-Faktor gesteigert werden kann (151).

Erst im Laufe der Zeit wird geklärt werden können, zu welchem Prozentsatz eine Infektion mit LAV/HTLV III zum

Auftreten von AIDS führt.

Von besonderer Bedeutung ist, ob sich in absehbarer Zeit ein wirksamer Impfstoff gegen LAV - HTLV III entwickeln läßt, zumal mit bahnbrechenden Fortschritten in der Therapie von AIDS in nächster Zeit kaum zu rechnen ist.

Im Januarheft von "CELL" (317) veröffentlichte die Arbeitsgruppe aus dem Institute Pasteur (Paris) die Nukleotidsequenz von LAV. Gleichzeitig gaben im Januarheft von "NATURE" (248) Gallo und Mitarbeiter aus dem National Cancer Institute (Maryland, USA) die Aufschlüsselung der Nukleotidsequenz von HTLV III bekannt. Mit der Kenntnis der molekularbiologischen Strukturen der in Frankreich bzw. in den USA entdeckten Viren (siehe Anhang) sind nun entscheidende Vergleichsmöglichkeiten zwischen LAV, HTLV III und den anderen Retroviren eröffnet.

5. KLINIK

Die klinischen Manifestationsformen des erworbenen Immundefektsyndroms lassen sich im wesentlichen in zwei Gruppen unterscheiden.

Eine Gruppe wird von den Malignomen gebildet, wobei das Kaposi Sarkom die bei weitem häufigste maligne, neoplastische Erkrankung bei AIDS darstellt.

Eine Vielzahl von sogenannten opportunistischen Infektionen wird in der zweiten Gruppe zusammengefaßt. In dieser Gruppe steht die Pneumonie mit *Pneumocystis carinii* als Erreger an erster Stelle.

Während das vollentwickelte Krankheitsbild des erworbenen Immundefektsyndroms relativ genau definiert ist (siehe Kapitel 1.2) und sich mittels anamnestischer, klinischer, virologischer und immunologischer Erhebungen weitgehend eindeutig diagnostizieren läßt, bestehen im Bereich der diesem Krankheitskomplex vorausgehenden Symptomatik nach wie vor manche Unscharfen hinsichtlich ihrer Abgrenzung von, bzw. ihrem Zusammenhang mit dem Gesamtkomplex des erworbenen Immundefektsyndroms.

Die folgenden Abschnitte geben zusammenfassend einen Überblick über das klinische Bild von AIDS und seinen möglichen Vorläufersyndromen.

5.1 Vorläufersyndrome

Eine gewisse Uneinheitlichkeit in der Literatur besteht hinsichtlich der Nomenklatur der möglichen AIDS-Vorläufersyndrome. Die Begriffe "Pre-AIDS", "Lymphadenopathiesyndrom" (LAS) und "AIDS related complex" (ARC) werden zum Teil nebeneinander verwendet.

In der Regel jedoch wird der Begriff Pre-AIDS als allgemeiner Name für mögliche Vorläufersyndrome gebraucht, wobei man hierbei unterscheidet zwischen dem Lymphadenopathiesyndrom, für das von seiten der Centers for Disease Control (CDC) eine Definition vorliegt (37), und dem "AIDS-related-complex", welcher durch eine Anzahl allgemeiner Symptome meist ohne begleitende protrahierte, generalisierte Lymphadenopathie gekennzeichnet ist (71, 199, 234).

Nicht geklärt allerdings ist letztlich sowohl für das Lymphadenopathiesyndrom als auch für den "AIDS-related-complex", ob es sich dabei grundsätzlich um ein Prodromalstadium von AIDS handelt oder um eine eventuell mildere Verlaufsform einer Infektion mit dem Erreger von AIDS oder zu welchem Anteil diese klinischen Bilder in keiner direkten Relation zu AIDS stehen.

Kurze Zeit nach Bekanntwerden der ersten Fälle von AIDS in den Vereinigten Staaten stellte man bei 57 homosexuellen Männern das Auftreten von persistierenden, generalisierten Lymphadenopathien fest (37, 208).

Etwa 70 % dieser Patienten gaben zusätzlich allgemeine Symptome an, wie Müdigkeit (70 %), Fieber (49 %), Nacht-

schweiß (44 %) und Gewichtsverlust über 2,5 Kilo (28 %). In 26 % der Fälle wurde eine Milz- und/oder Lebervergrößerung festgestellt. Die deutlichen Lymphknotenschwellungen bestanden im Mittel seit elf Monaten.

Aufgrund des gleichzeitigen erstmaligen Auftretens von AIDS und LAS innerhalb der Gruppe der Homosexuellen nahm man an, daß zwischen beiden Syndromen ein Zusammenhang bestünde. Einer der Patienten mit Lymphadenopathie entwickelte nach kurzer Zeit das Vollbild eines AIDS mit Kaposi Sarkom.

Zudem war bekannt, daß 44 % der bis dahin diagnostizierten AIDS-Fälle mit Kaposi-Sarkom (insgesamt 73) und 23 % der AIDS-Fälle mit PCP (insgesamt 61) vor Auftreten der Erkrankung an einer anhaltenden Schwellung der Lymphknoten gelitten hatten (36).

Auch wurde kurze Zeit später der Fall einer jungen Frau gemeldet, bei der über Jahre hin eine chronische Lymphadenopathie bestanden hatte, bis sie an einer Pneumocystis carinii Pneumonie im Rahmen des erworbenen Immundefektsyndroms verstarb (206). Das Lymphadenopathiesyndrom wird heute nach folgenden von den Centers for Disease Control aufgestellten Kriterien diagnostiziert (37):

- Lymphadenopathie über wenigstens drei Monate unter Einbeziehung von zwei oder mehreren extrainguinalen Lymphknotenbereichen.
- Fehlen einer akuten oder chronischen Erkrankung, welche für eine Lymphadenopathie dieser Art ursächlich in Frage kommt.

- Keine Behandlung oder Selbstapplikation von Medikamenten oder Drogen, welche eine Lymphadenopathie verursachen können.
- Befund einer reaktiven Hyperplasie im Lymphknoten, falls eine Biopsie vorgenommen wurde.

Histopathologische Untersuchungen der Lymphknoten von insgesamt mehr als 200 Patienten mit LAS - meist homosexuelle Männer - (29, 68; 105, 201, 209, 213), zeigten in über 80 % der Fälle unspezifische Befunde mit Ähnlichkeit zu einem akuten Entzündungsprozeß im Rahmen einer virusinduzierten Lymphadenitis. Man fand Hyperplasien der follikulären und parakortikalen Regionen. Die normale Lymphknotenarchitektur war erhalten. Atypische Zellen waren nicht zu sehen. Die Anzahl der Mitosen innerhalb der Keimzentren war in der Regel erhöht.

In einzelnen Fällen ließen sich weitergehende Lymphknotenveränderungen feststellen (29, 105, 201). Hierbei wurden zwei Typen unterschieden, für die man annimmt, daß sie ein fortgeschritteneres Stadium des Lymphadenopathiesyndroms repräsentieren, da Patienten mit solchen Lymphknotenbefunden in kürzerer Zeit und in einem höheren Prozentsatz - in über 50 % - in der Folgezeit das Vollbild des erworbenen Immundefektsyndroms entwickelten.

Insgesamt gingen etwa 15 % aller untersuchten LAS-Fälle in AIDS über (29, 105, 209, 213). Der Beobachtungszeitraum betrug acht bis maximal dreißig Monate.

In über 65 % entwickelte sich dabei ein Kaposi Sarkom

oder ein anderes Malignom, vor allem non-Hodgkin-Lymphome, während bei den übrigen Fällen AIDS sich ausschließlich in opportunistischen Infektionen manifestierte (105, 209, 213).

Der auffallend hohe Prozentsatz von AIDS in Verbindung mit Malignomen bei Patienten, welche ein Lymphadenopathiesyndrom in der Prodromalphase aufwiesen, gab auch zu der Vermutung Anlaß, daß das LAS direkt mit der Entwicklung von diesen Malignomen in Beziehung stehe (71).

Bezeichnet man den Lymphknoten mit reaktiver Hyperplasie als Typ I, so zeigt ein Lymphknoten von Typ II ein heterogenes Bild mit teils follikulärer Hyperplasie, teils follikulärer Involution in ein und demselben Lymphknoten (105, 201, 213).

Der Typ III Lymphknoten schließlich ist gekennzeichnet durch eine Atrophie mit kleinen, teilweise hyalinisierten Keimzentren und parakortikaler Hyperplasie (105, 213) oder weitgehendem Verlust des normalen Lymphknotenaufbaus (29, 201) und Gefäßproliferationen mit Hyperplasie des Endothels (29, 201).

In mehreren Fällen konnte beobachtet werden, daß eine allgemeine Größenzunahme der tastbaren Lymphknoten dem Auftreten eines Kaposi Sarkoms oder anderen Malignoms vorausging, wohingegen einer allgemeinen Verkleinerung der Lymphknoten eine Pneumocystis carinii Pneumonie oder andere opportunistische Infektionen folgten (209, 213).

Bei 12 von 42 Patienten konnte eine Regression der Lymphadenopathie festgestellt werden, ohne daß sich

Zeichen für ein weiteres Fortschreiten des Krankheitsprozesses in Richtung auf das Vollbild von AIDS abzeichnete (209).

Eine Veränderung des histologischen Befundes bei nacheinander folgenden Lymphknotenbiopsien im Sinne eines Fortschreitens von Typ I zu Typ II oder III konnte vereinzelt beobachtet werden (201, 213).

Der größere Teil der LAS-Patienten jedoch zeigte während der Beobachtungszeiträume (siehe oben) nach klinischen, histologischen und immunologischen Befunden ein weitgehend konstantes Bild (29, 209, 213).

Bei immunologischen Untersuchungen an Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom, welche ebenfalls vorwiegend an Personen aus der Gruppe der homosexuellen Männer durchgeführt wurden (29, 37, 198, 209, 213, 282, 314), und nur vereinzelt auch an Personen aus anderen Risikogruppen (65, 68), ergab sich als häufigster Befund in 50 % bis 90 % der Fälle ein vermindertes T_H/T_S -Verhältnis (37, 198, 209, 282, 314), bedingt durch eine herabgesetzte Zahl der T_H -Zellen (198, 209, 312) und teilweise stark erhöhten T_S -Zell-Zahlen (198, 209, 282, 314).

Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom, welche während einer Beobachtungszeit von 15 bis 20 Monaten das Vollbild eines erworbenen Immundefektsyndroms entwickelten, hatten von vorneherein signifikant stärker verminderte T_H -Zell-Zahlen, als Patienten mit Lymphadenopathie, die bis dahin kein AIDS entwickelten (209).

Bei immunologischen Vergleichen zeigten Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom gegenüber symptomfreien homosexuellen Männern, welche wie beschrieben ebenfalls häufig gewisse pathologische Veränderungen des Immunsystems aufweisen (siehe Kapitel 3.1), stärker vermehrte T_S -Zellen (282), einen T_H -Zell-Mangel (282, 314), welcher bei Homosexuellen ohne Symptome nur in geringer Ausprägung auftritt. Außerdem fand man regelmäßig bei LAS-Patienten eine deutlich reduzierte Stimulierbarkeit der Lymphozyten im Lymphozytenproliferations-test mit Mitogenen und Antigenen (198, 213, 282).

Eine Erhöhung der Immunglobuline im Serum vor allem der Gruppen IgG und IgA lag ebenfalls bei den meisten LAS-Patienten vor (209, 213, 282).

Eine Lymphopenie wurde in zwei Untersuchungen bei etwa 30 % von insgesamt 64 LAS-Fällen festgestellt (29, 209). Eine andere Studie konnte diesen Befund nur bei zwei von 90 LAS-Patienten erheben (213). Sogar eine signifikante Erhöhung der Lymphozytenzahl bei LAS-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe von gesunden Heterosexuellen konnte in einer Untersuchung aufgezeigt werden (282).

Eine kutane Anergie wurde nur bei drei von 36 (209) bzw. zwei von acht LAS-Patienten (282) gefunden.

Das Durchschnittsalter der bisher untersuchten Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom lag bei etwa 30 Jahren mit einer Streubreite zwischen 19 und 65 Jahren.

An allgemeinen Symptomen wurden vor allem Müdigkeit (50 %

bis 80 % der Fälle), erhöhte Temperaturen (20 % bis 70 %), Nachtschweiß (20 % - 45 %), Hepato- und/oder Splenomegalie (etwa 30 %) und deutlicher Gewichtsverlust (etwa 50 %) angegeben. Andere Symptome waren zudem Muskelschmerzen, chronische Diarrhoe oder Arthralgien.

Serologische Untersuchungen ergaben positive Antikörper-Titer gegen Zytomegalie-Viren (CMV) in 100 % bzw. 93 %, Epstein-Barr-Viren in 100 %, Hepatitis-B-Viren in 83 % und Herpes-simplex-Viren in 90 % bzw. 94 % der Fälle (209, 213). Da es sich aber bei den untersuchten Patienten fast ausnahmslos um Personen aus der Gruppe der sexuell aktiven Homosexuellen mit Neigung zur Promiskuität handelt, entspricht die hohe Durchseuchungsrate mit diesen Viren dem auch bei gesunden Männern dieser Gruppe zu erwartenden Ausmaß (209, siehe auch Kapitel 3.1).

Wie in Kapitel 5.2 bereits erwähnt, konnten in etwa 80 % von Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom Antikörper gegen HTLV III/LAV (26, 268, 321) oder das Virus selbst (115) nachgewiesen werden.

Wenn auch die klinischen, immunologischen und virologischen Befunde eine Beziehung zwischen Lymphadenopathiesyndrom und erworbenem Immundefektsyndrom sehr wahrscheinlich machen, so sind doch vor allem noch langfristige Erhebungen nötig, um zu klären, auf welche Weise die Diagnose Lymphadenopathiesyndrom mit der Diagnose AIDS korreliert ist.

Im Gegensatz zum Lymphadenopathiesyndrom besteht für eine Anzahl von meist relativ ausgeprägten Allgemein-

symptomen, welche ebenfalls oft in der Prodromalphase von AIDS auftreten und unter dem Begriff "AIDS related complex" (ARC) zusammengefaßt werden, keine offizielle Definition. Es handelt sich hierbei um Symptome wie raschen und schweren Gewichtsverlust um bis zu 30 % des Körpergewichts, begleitet von anhaltenden, wässrigen Diarrhoen, zum Teil in Intervallen auftretenden Fieberschüben in Kombination mit kurzzeitigen Lymphknotenschwellungen.

Ferner leiden die Patienten häufig an Übelkeit und einem Befall des Mund- und Rachenraums mit Hefepilzen. Eine generalisierte, persistierende Lymphadenopathie fehlt in der Regel im Rahmen dieses Symptomenkomplexes (71, 197, 199, 234, 239, 30).

Nach Angaben von Pinching (234) über noch nicht veröffentlichte Daten von Mildvan und Mathur sollen 77 % der Patienten, welche an derartigen Symptomen erkranken, innerhalb von nur vier Monaten das Vollbild des erworbenen Immundefektsyndroms entwickelt haben.

Untersuchungen, welche sich mit speziellen Fragen zu diesem Symptomenkomplex befassen, lagen uns nicht vor. Es liegt jedoch nahe anzunehmen, daß es sich bei diesen Krankheitserscheinungen um erste Manifestationen verschiedener opportunistischer Infektionen handelt, zeitlich parallel zu der durch den Erreger von AIDS induzierten, sich entwickelnden, schweren Immunstörung (234).

5.2 Das Kaposi Sarkom

Im Rahmen des klinischen Bildes des erworbenen Immundefekt-Syndroms kommt es in etwa 30 % der Fälle zum Auftreten eines Kaposi Sarkoms. Ein Viertel (USA) bis über die Hälfte (Europa) der AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkom leiden zusätzlich an opportunistischen Infektionen (siehe Tabellen 2 und 9).

Weitere maligne Tumoren, wie das Burkitt-Lymphom (85, 320, 337), andere immunoplastische und lymphoplastische Non-Hodgkin Lymphome (64, 187, 287) und Plattenepithel-Karzinome des Rektums und der Zunge (73, 137)* wurden bisher nur vereinzelt beobachtet.

Zwei Fälle von AIDS-Patienten sind beschrieben, die sowohl ein Kaposi-Sarkom, als auch ein malignes Lymphom entwickelten (64, 187).

Der Wiener Dermatologe Moritz Kaposi beschrieb im Jahre 1872 erstmalig anhand von fünf männlichen Patienten im Alter zwischen 40 und 68 Jahren eine symmetrisch an den Füßen beginnende, sich schließlich über alle Extremitäten sowie auf das Gesicht, den Stamm und das Intestinum ausbreitende, tumoröse Erkrankung, welche durch das multiple Auftreten von "bis haselnußgroße(n), braunroth bis blauroth gefärbete(n) Knoten" mit glatter Oberfläche und derb-elastischer Konsistenz gekennzeichnet war (165). Kaposi nannte die Erkrankung "idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut". Später wählte er die Bezeichnung "Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum" (166).

Histologisch lassen sich die knotenförmigen Veränderun-

gen beim Morbus Kaposi charakterisieren als sarkomartige Zellansammlungen im Corium, die typischerweise in miteinander verflochtenen Zellzügen angeordnet sind und von atypischen, kapillarartigen Spaltbildungen unterbrochen werden.

Spindelförmige Zellen mit erheblicher Kernpolymorphie und gehäuften Mitosen sind als die tumortypische Zellform anzusehen.

Auffällig ist ferner die Vielzahl von frei im Stroma liegenden Erythrozyten, welche möglicherweise durch Diapedese oder aber im Rahmen von nekrobiotischen Vorgängen mit Aufbruch der Gefäßstrukturen dorthin gelangen.

Im Frühstadium finden sich in den Tumorgebilden oft Lymphozyteninfiltrate und neutrophile Granulozyten entsprechend einer zellularentzündlichen Reaktion, sowie gefaßsprossenartige Zellaggregationen. Später sieht man auch hämosiderinbeladene Makrophagen. Das Hämosiderin ist ein Abbauprodukt der Erythrozytenextravasate. Echte Gefäßlumina, zumeist Kapillaren, werden nur selten gefunden (22, 215, 338).

Drei histologische Grundformen der Geschwulstbildungen beim Morbus Kaposi können unterschieden werden (215, 338):

1. Eine gemischt zelluläre Variante mit etwa gleichen Anteilen von Spindelzellen und gefäßartigen Spaltbildungen.

2. Eine monozelluläre Variante mit vornehmlicher Proliferation der Spindelzellen.
3. Eine anaplastische Form mit deutlicher Zellpolymorphie und erhöhter Mitoserate.

Lange Zeit herrschte über die Art der Ursprungszelle der Tumoren beim Morbus Kaposi weitgehend Unklarheit, auch wenn in der gesamten Literatur üblicherweise vom Kaposi Sarkom gesprochen wird.

Erst neuere histochemische, elektronenmikroskopische und immunzytochemische Untersuchungen ergaben, daß es sich bei den Spindelzellen, die für die Geschwülste beim Morbus Kaposi charakteristisch sind, ihrer Abstammung nach um Endothelzellen handelt (22, 142, 221, 222).

Klinisch unterscheidet man heute drei Formen des Morbus Kaposi, welche sich in ihren histologischen Befunden nicht voneinander unterscheiden, so daß jeweils patientenspezifische Faktoren als entscheidend für das klinische Verhalten des tumorösen Prozesses angesehen werden dürfen (338).

Die sogenannte klassische Form des Kaposi Sarkoms (215, 298, 338) ist gekennzeichnet durch das Auftreten meist indolenter, rötlich-brauner bis rötlich-blauer Flecken oder Knoten, wie auch schon von Kaposi beschrieben (165).

Die Hauterscheinungen treten einzeln oder multipel auf, meist symmetrisch an den Füßen oder Händen beginnend und zentripetal fortschreitend.

Atypische Verläufe etwa mit zentrifugaler Ausbreitung und

Beginn an den unterschiedlichsten Körperstellen sind beschrieben worden (270).

Vereinzelte kann es zu Spontanregressionen von Knoten kommen, was ebenfalls bereits vom Erstbeschreiber beobachtet wurde.

Nach einem über längere Zeit gehenden langsam progredienten Verlauf kommt es zu Ulzerationen und vegetativem Wachstum der Knoten mit begleitendem Lymphödem, wobei jetzt der Krankheitsprozeß sehr rasch fortschreiten kann. In diesem Stadium kann es jederzeit auch zum Befall von Lymphknoten und der inneren Organe kommen.

Während Kaposi die Dauer der Erkrankung bis zum letalen Ausgang mit zwei bis drei Jahren angab, beträgt heute die durchschnittliche Überlebenszeit ab Diagnosestellung acht bis 13 Jahre (124). Auch wesentlich längere Verläufe sind bekannt (263).

Das klassische Kaposi Sarkom tritt in der Regel auf bei weißen Europäern und Nordamerikanern ab dem 50. Lebensjahr. Männer sind drei- bis zehnmal so häufig befallen wie Frauen (124, 215, 263). Mit einer deutlichen Prädominanz sieht man das klassische Kaposi Sarkom bei ost- und mitteleuropäischen Juden und bei Südeuropäern, vor allem Italienern (124, 154, 223, 263).

In Europa und Nordamerika liegt die Inzidenzrate zwischen 0,02 bis 0,06 je 100.000 Einwohnern (223, 263). In Westeuropa macht das Kaposi Sarkom 0,02 % bis 0,1 % aller Malignome aus (154).

Das klassische Kaposi Sarkom wird von manchen Autoren auch klinisch in zwei (154, 226) bzw. drei (154, 215, 338) Typen unterteilt:

- (a) der relativ benigne, knotige Typ mit langsamem, mäßig aggressivem Wachstum;
- (b) der disseminierte, systemische Typ mit möglichem Befall der Lymphknoten und der inneren Organe;

oder

- (a) der noduläre Typ mit indolenten, knotigen oder plaqueförmigen Hauterscheinungen;
- (b) der floride Typ mit lokal aggressivem und wucherndem Wachstum der Hautläsionen;
- (c) der infiltrative Typ mit Penetration der Tumorgebilde in tiefere Gewebsschichten.

Vom klassischen Kaposi Sarkom und seinen Subtypen abzugrenzen ist die endemisch auftretende Form des Kaposi Sarkoms, auch lymphadenopathischer (215, 300, 338), viszeraler (226) oder generalisierter (154) Typ genannt, wie sie in Gegenden Zentralafrikas vorkommt (87, 298, 291).

Die tumorösen Herde beim endemischen Kaposi Sarkom treten in der Regel ebenfalls zuerst an den Extremitäten auf und können sich über Monate bis Jahre stabil verhalten, ohne wesentliche Beschwerden zu machen (338). Der Arzt bekommt jedoch in Afrika meist erst das fortge-

schrittene Stadium zu sehen, da die Patienten dort erst spät einen Arzt aufsuchen. In diesem späten Stadium weisen die Herde meist keine Prädilektionsstellen mehr auf.

Befall der Lymphknoten und des Gastrointestinaltraktes werden häufig gesehen. Grundsätzlich kann jedes Organ mitbetroffen sein.

Es bestehen schwere Allgemeinsymptome. Der Krankheitsverlauf ist fulminant und führt meist innerhalb kurzer Zeit zum Tode.

In Kenia und Uganda macht das Kaposi Sarkom etwa 10 % aller dort auftretenden Malignome aus (298, 299). Es tritt dort vorwiegend bei jüngeren, männlichen Erwachsenen und auch bei Kindern auf. Die geographische Ausbreitung des endemischen Kaposi Sarkoms entspricht weitgehend jener des in Afrika ebenfalls endemisch vorkommenden Burkitt Lymphoms, welches durch das Epstein-Barr-Virus hervorgerufen wird (215).

Während immunologische Untersuchungen an Patienten mit klassischem Kaposi Sarkom (300) keinen Anhalt dafür lieferten, daß deutliche Alterationen des Immunsystems vorliegen, ergab eine vor kurzem veröffentlichte Studie an 16 afrikanischen Kaposi Sarkom-Patienten (87), daß bei 12 Patienten eine verminderte T_H/T_S -Ratio unter 1 vorlag.

Elf dieser 12 Personen hatten eine herabgesetzte Zahl von T_H -Zellen.

Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß möglicherweise die endemisch, aggressive Form des Kaposi Sarkoms auch

auf dem Boden einer faßbaren Alteration des Immunsystems, die allerdings nicht mit AIDS zu verwechseln ist, auftritt.

Die dritte Form des Kaposi Sarkoms nämlich, welche in Europa und Nord-Amerika bei immunsupprimierten Patienten und im Rahmen des erworbenen Immundefekt-Syndroms in epidemischem Ausmaß beobachtet wird, ähnelt eher der afrikanischen Form als der klassischen (215).

Die Immunsuppression ist offensichtlich ein wesentlicher Faktor bei der Entwicklung des Kaposi Sarkoms. Nicht selten entwickeln Patienten, die nach einer Nierentransplantation über längere Zeit immunsuppressiv behandelt werden, diese maligne Erkrankung (148, 230, 295), die dann relativ aggressive Verläufe zeigt. In Einzelfällen jedoch kann es nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie zu Rückbildungen des Kaposi Sarkoms kommen (148, 230).

Das Kaposi Sarkom wurde auch bei anderen Patienten unter immunsuppressiver Behandlung, etwa wegen eines malignen Hodentumors (104) oder Dermatomyositis (320) und bei Patienten mit Leukämien, Morbus Hodgkin, malignen Thymomen (305) und malignem Melanom (303) beobachtet.

Epidemieartig tritt das Kaposi Sarkom in aggressiver Form heute auf dem Boden des erworbenen Immundefekt-Syndroms auf. Zwar variiert auch hier die Entwicklungsgeschwindigkeit der Erkrankung und das Ausmaß der subjektiven Beschwerden, meist aber kommt es relativ rasch im Laufe einiger Monate zum generalisierten Auftreten der Tumorherde sowohl multilokulär, disseminiert auf der Haut, als auch häufig in Schleimhautbereichen, etwa im

Mund oder am Anus. Auch Penis, Conjunktiva und Nase können befallen sein.

Als Effloreszenzen sieht man mäßig elivierte, infiltrierte Plaques oder breitbasig aufsitzende Knötchen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu einem Zentimeter und mehr. Größere Läsionen zeigen oft zentrale Einsenkungen oder Ulzerationen. Die Färbung geht von livid-rot bis bräunlich-violett. Vereinzelt findet man hämorrhagische Herde (158, 215, 226, 315, 339).

Während es bei den anderen Formen des Kaposi Sarkoms insgesamt nur in etwa 10 % der Fälle zum Befall innerer Organe, vor allem des Magen-Darm-Traktes kommt (7, 154), sind nach Angaben von Longo (102) bei der epidemischen Form im Rahmen des erworbenen Immundefekt-Syndroms andere Organe als die Haut in etwa 70 % am Krankheitsgeschehen beteiligt. In 81 % dieser Fälle sind Lymphknoten und der Magen-Darm-Trakt befallen. Dort können alle Bereiche vom Mund bis zum Anus erkrankt sein (267).

Auch über die Beteiligung von Pankreas, Leber, Milz, Hoden, Lungen, Aorta, Herz und anderer Organe bei Morbus Kaposi wird berichtet (143, 215, 252). Bei etwa 5 % der Patienten sind die inneren Organe befallen ohne Beteiligung des Hautorgans (102).

Tabelle 26 gibt ein Klassifikationsschema wider, wie es Mitsuyasu und Groopman für das Kaposi Sarkom im Rahmen von AIDS vorschlagen (215).

Tabelle 26:

Klassifikation des Kaposi Sarkoms bei AIDS
 modifiziert nach: Mitsuyasu und Groopmann (215)

Klassifikation	Kriterien
Stadium I	Befall auf eine anatomische Region der Haut beschränkt
Stadium II	Befall disseminiert auf der Haut
Stadium III	Ausschließlich viszeraler Befall
Stadium IV	Befall der Haut und der inneren Organe

Subklassifikation	
A	Ohne Allgemeinsymptome
B	Mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiß, Diarrhoe, unbekannter Ursache, Gewichtsverlust über 10 % des Körpergewichts
C	Auftreten opportunistischer Infektionen

Die Pathogenese des Kaposi Sarkoms ist weitgehend noch ungeklärt (338). Es wird ein mehrstufiger Prozeß angenommen, wobei sehr wahrscheinlich eine virusinduzierte DNA-Schädigung mit Aktivierung zelltransformierender und onkogener Gene der grundlegende Vorgang ist. Die endgültige Manifestation des malignen Geschehens hängt offensichtlich ab von einer auf verschiedene Weise alterierten Bioregulation des Immunsystems. Hierbei spielen supprimierende, aber möglicherweise auch stimulierende Effekte eine Rolle.

Als Erreger des Kaposi Sarkoms gilt das Zytomegalie-Virus (CMV). Die Annahme stützt sich auf Untersuchungen, welche eine hohe Prävalenz für CMV-Antikörper bei Patienten mit Kaposi Sarkom feststellten (87, 126, 127, 148, 295) oder Virus Partikel und Anteile des CMV-Genoms in Gewebekulturen von Kaposi Sarkomen aller klinischen Formen nachweisen konnten (18, 90, 104, 125, 128).

In Anbetracht der hohen Durchseuchung von homosexuellen Männern mit CMV, welche bei bis zu 94 % liegt (89), läßt sich der im Vergleich zu anderen Gruppen von AIDS-Patienten auffallend hohe Prozentsatz (45 %) von Kaposi-Sarkomen als Manifestationsform von AIDS bei homosexuellen Patienten somit erklären (siehe auch Kapitel 3.1).

Auch ein genetischer Faktor wird als mitverantwortlich an der Pathogenese des Kaposi Sarkoms diskutiert (111, 243), insofern sowohl bei Patienten mit klassischem Kaposi Sarkom als auch bei AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkom eine signifikant erhöhte Zahl von Trägern des HLA-DR 5 Alleles nachgewiesen werden konnte.

5.3 Die opportunistischen Infektionen

Auf dem Boden der ausgeprägten Immunstörungen kommt es bei etwa 80 % (siehe Tabellen 2 und 9) bis nahezu 100 % aller AIDS-Patienten, wie neuere autoptische Untersuchungen vermuten lassen (143, 252), zum Auftreten schwerer, meist lebensbedrohlicher Infektionen, welche von sogenannten opportunistischen Erregern verursacht sind. Der Kontakt mit diesen Erregern führt bei gesunden, immunkompetenten Personen normalerweise nicht zur Erkrankung.

Das Auftreten opportunistischer Infektionen ist regelmäßig verbunden mit einer deutlichen Verschlimmerung des klinischen Zustandes des Patienten.

Auch jene Patienten, bei welchen initial ein Kaposi Sarkom auftritt, entwickeln dasselbe Spektrum von Infektionen wie Patienten ohne Kaposi Sarkom, wenn auch etwas später im Krankheitsverlauf (138). Dieses fortgeschrittene Stadium ist in der Regel korreliert mit einer deutlicheren Ausprägung der Immunstörung, wie sie sich in den erheblichen immunologischen Befunden widerspiegelt (siehe Kapitel 4.1).

Das Auftreten von opportunistischen Infektionen ist ebenfalls verbunden mit einer Verschlechterung der Prognose (siehe Kapitel 2.2), was allerdings in Anbetracht der bisherigen Feststellungen nicht überrascht. Die Mehrzahl der Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom versterben an den unmittelbaren Folgen dieser Infektionen, wie unter anderem aus den autoptischen Untersuchungen von Reichert und Mitarbeitern (252) ersichtlich.

Während bei den ersten Fällen von AIDS vorwiegend das gehäufte Auftreten der sonst selten gesehenen Pneumonie durch *Pneumocystis carinii* auffiel und dies neben den Fällen von Kaposi Sarkomen zur Entdeckung des erworbenen Immundefekt-Syndroms führte (34, 35, 107, 136, 205), weiß man heute, daß auf dem Boden der Immunstörung bei AIDS eine Vielzahl von unterschiedlichsten Erregern ausgeprägte Krankheitserscheinungen und pathologische Organveränderungen verursachen können (1, 102, 137, 138, 143, 186, 190, 220, 252).

Tabelle 27 gibt einen Überblick über diese verschiedenen Krankheitserreger und die von ihnen befallenen Organe.

Pneumocystis carinii, *Candida albicans* und das Zytomegalie-Virus (CMV) sind die drei am häufigsten nachweisbaren Erreger. Sie treten jeweils in mehr als 70 % der AIDS-Fälle mit opportunistischen Infektionen auf (138, 143, 186, 220, 252).

In der Regel gehen dem Auftreten opportunistischer Infektionen über Monate hin allgemeine Symptome voraus, wie sie in Kapitel 5.1 beschrieben wurden.

In einigen Fällen sind die Patienten bis eine Woche vor Auftreten etwa einer *Pneumocystis carinii* Pneumonie oder anderer opportunistischer Infektionen noch weitgehend beschwerdefrei. Dann jedoch kommt es innerhalb weniger Tage zum Auftreten von hohem Fieber, Schweißausbrüchen, trockenem Husten und dyspnoischen Symptomen.

Tabelle 27: Opportunistische Infektionen im Rahmen von AIDS (138,143,186,190,220,252)

Erreger	Befallene Organe
<u>Pilze</u>	
<i>Candida albicans</i>	Oropharynx, Ösophagus, Lunge, Harnblase, ZNS, disseminiert
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Lunge, Lymphknoten, Knochenmark, ZNS, disseminiert
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Lunge, Knochenmark, Lymphknoten
<i>Coccidioides immitis</i>	Lunge, Haut, Lymphknoten
<i>Aspergillus</i>	Lunge
<u>Protozoen</u>	
<i>Pneumocystis carinii</i>	Lunge
<i>Toxoplasma gondii</i>	ZNS, Herz, Augen, disseminiert
<i>Cryptosporidium</i>	Gastrointestinaltrakt
<i>Entamoeba histologica</i>	Gastrointestinaltrakt
<i>Isospora belli</i>	Gastrointestinaltrakt
<i>Giardia lamblia</i>	Gastrointestinaltrakt
<u>Bakterien</u>	
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Lymphknoten, Lunge, Knochenmark, Haut, Leber, Milz, disseminiert
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Lymphknoten, Lunge, Haut, Leber, Milz, Knochenmark, disseminiert
<i>Nocardia asteroides</i>	Lunge
<i>Legionella pneumophila</i>	Lunge
<u>Viren</u>	
Zytomegalie-Virus	Lunge, Nebennieren, Augen, Leber, Niere, ZNS, Gastrointestinaltrakt, Lymphknoten, disseminiert
Herpes simplex Virus	Anogenitalregion, Mund Progressive multifokale Leukencephalopathie (Erreger unbekannt)

Bisweilen ist die Manifestation der opportunistischen Infektionen auch von einer Alopezie, seborrhoischen Dermatitis, Gesichtserythemem und Cotton-wool-Exsudaten am Augenhintergrund begleitet (138, 155, 177).

Pneumocystis carinii wurde 1955 in den Vereinigten Staaten als der Erreger der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie bei unterernährten Kindern nachgewiesen (195). Die von diesem Protozoon verursachte Pneumonie tritt allgemein bei Personen mit supprimiertem Immunsystem nicht selten auf (319).

Fieber, Atemnot, Husten und verminderte arterielle Sauerstoffsättigung sind die üblichen Symptome einer *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PcP). Das Röntgenbild zeigt diffuse, feine Infiltrate in den Lungen, ist aber oft gerade auch bei AIDS-Patienten unauffällig (71, 72, 102, 138).

Auch wenn der Erreger bisweilen im Sputum nachgewiesen werden kann, muß in der Regel die Diagnose einer PcP durch ein bioptisches Verfahren oder eine Bronchiallavage gesichert werden (71, 72, 138, 220, 224).

Eine vergleichende Untersuchung zwischen Patienten mit PcP im Rahmen von AIDS und Patienten mit PcP im Rahmen anderer Immunstörungen (174) ergab, daß die PcP bei Patienten mit AIDS anfangs oft in einer prolongierten und klinisch milderer Form verläuft als bei anderen Patienten.

Außerdem fiel auf, daß AIDS-Patienten mit PcP signifikant häufiger Überempfindlichkeitsreaktionen auf Trimetho-

prim-Sulfamethoxazol entwickelten, ein Medikament, das zur Behandlung dieser Pneumonie sehr oft eingesetzt wird (siehe auch Kapitel 6).

Eine orale Candidose ist nach Untersuchungen von Klein und Mitarbeitern (171) in über 50 % der AIDS Fälle die erste opportunistische Infektion und Vorläufer schwererer Infektionen oder Neoplasien.

Der Befall mit *Candida albicans* bei AIDS-Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung meist über den Mund- und Rachenraum hinaus. Retrosternales Brennen, Schluckbeschwerden und Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme sind die Hinweise auf einen Befall des Ösophagus. Kontrastmitteldarstellungen oder eine Ösophagoskopie lassen oft tiefe Ulcerationen erkennen. Im bioptischen Material sieht man die invasive Besiedelung der Schleimhaut durch diesen Hefepilz (102, 137). Auch das ZNS (190), die Lunge und die Blase (252) können befallen sein.

Das Zytomegalie-Virus (CMV) ist in fast allen Regionen des Organismus gefunden worden (138, 143, 186, 252). Auch im Urin, im Sputum, im Ejakulat und im Blut ist es regelmäßig nachweisbar. Meist sind bei einem AIDS-Patienten zwei oder mehrere Organe gleichzeitig befallen.

Bei Patienten mit anhaltendem Durchfall und rapidem klinischen Verfall konnte oft eine CMV-Colitis diagnostiziert werden (186), bei der ulzerative Läsionen des Dickdarmes auftreten und es zur Perforation kommen kann (110).

Außer dem Gastrointestinaltrakt sind vor allem die Lungen und die Nebennieren von CMV befallen (72, 143, 220, 252). Die CMV-Pneumonie ist häufig die unmittelbare Todesursache bei AIDS-Patienten (252).

Fieber, Granulozytopenie, Lymphopenie, thrombozytopenische Purpura, makulopapulöse Exantheme oder die Zeichen einer Encephalitis mit rasch sich entwickelnder Demenz sind Befunde, welche auf eine disseminierte CMV-Infektion hinweisen (102, 138).

Eine sehr schlechte Prognose hat die durch CMV hervorgerufene Retinitis (106, 163, 252), die oft bilateral auftritt und nach einer asymptomatischen Initialphase nicht selten die vollige Erblindung zur Folge hat.

Persistierende und immer wieder rezidivierende Infektionen mit Herpes simplex Viren treten in ihrem typischen klinischen Bild im Genitalbereich, perianal oder in der Mundregion auf (186, 214, 284).

Ein nicht selten, oft aber erst anlässlich der Autopsie nachzuweisender Erreger ist *Mycobacterium avium*-intracellulare (137, 139, 186, 252, 333, 337). Dieses Bakterium ist als ein ubiquitär vorkommender Keim mit geringer Virulenz anzusehen. Nur bei Personen mit schweren Immunstörungen sind bisher vereinzelt manifeste Erkrankungen durch diesen Erreger aufgetreten.

Bei Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom konnte *Mycobacterium avium*-intracellulare in Lymphknoten, Leber, Lunge und Knochenmark, sowie in Urinproben, Sputum und Magensaftaspiraten nachgewiesen werden (102, 139,

186, 252, 337). Bei acht Patienten konnte sogar auf Blutkulturen dieses Mycobacterium angezüchtet werden, demzufolge hier eine Mycobacteriämie vorgelegen hat (196).

Histopathologisch findet man, wenn überhaupt, nur sehr spärlich ausgebildete echte Granulome. Die Färbemethode nach Ziehl-Neelson zeigt große Ansammlungen von Mycobacterien im Zytoplasma der Histiozyten (102).

Die floride Tuberkulose kommt als opportunistische Infektion gehäuft nur bei haitianischen AIDS-Patienten vor, bei denen sie jedoch mit über 30 % auf Haiti selbst und mit über 40 % bei den Haitianern in den USA an zweiter bzw. erster Stelle der infektiösen Erkrankungen bei Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom steht (siehe Tabelle 10). Dies ist offensichtlich im Zusammenhang mit der hohen Inzidenz der Tuberkulose unter Haitianern zu sehen (237).

Eine systemische Infektion mit *Cryptococcus neoformans* konnte in einzelnen Fällen von AIDS beobachtet werden (72, 102, 143, 186, 190, 220, 252). Außer zu regelmäßigem Befall der Lungen und Lymphknoten kommt es fast immer zur Kryptokokkenmeningoencephalitis. Der umkapselte Hefepilz läßt sich im Blut und im Liquor nachweisen.

Burton und Wintroub (21) berichten von einem Fall von Kryptokokkose bei einem homosexuellen AIDS-Patienten, bei dem sich diese Infektion in Form von herpetiformen Läsionen an der Nase und den Lippen manifestierte. Außerdem bestand die typische Meningoencephalitis.

Ebenfalls vor allem das ZNS wird von dem Protozoon *Toxoplasma gondii* befallen (138, 143, 186, 190, 217, 252). Kopfschmerzen, Verschlechterung der mentalen Leistungsfähigkeit und epileptiforme Anfälle sind die Symptome, welche an eine Infektion mit diesem Erreger denken lassen. Im Computertomogramm lassen sich einzelne oder multiple Abszesse im ZNS nachweisen mit bevorzugter Lokalisation in den Basalganglien (138).

Auch Myocardzysten wurden bei Autopsien gefunden (143, 252). Während serologische Untersuchungen oder der Farbstest nach Sabin und Feldmann diagnostisch wenig weiterhelfen, gelingt es oft bei AIDS-Patienten mit Toxoplasmose die Proliferationsform der Toxoplasmen, die Tachyzoiten, durch Giemsa-Färbung an Abstrichpräparaten oder Gewebeproben sichtbar zu machen (102, 143, 217).

Besonders bedrohlich und meist rasch ad exitum führend sind Infektionen des Gastrointestinaltraktes mit dem parasitären Protozoon *Cryptosporidium* (21, 45, 102, 137, 143, 186, 252, 288). Die Kryptosporidiose ist als Darmerkrankung bei Haustieren bekannt (304) und tritt beim Menschen nur selten auf, bevorzugt bei immunsupprimierten Personen.

Wässrige Durchfälle ohne Blut- oder Schleimbeimengungen, begleitet von krampfartigen Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sind die typischen Beschwerdebilder bei dieser Erkrankung. Dabei kommt es zu einem massiven Gewichtsverlust (21, 288).

Die Erreger halten sich an der Oberfläche der Epithelzellen des Darmes auf, zum Beispiel entlang der Mikrovilli des Dünndarms oder in den Krypten des Dickdarms.

Ein Teil von ihnen befindet sich frei im Darmlumen (137, 143, 28). Vom Magen bis zum Rektum kann der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen sein, einschließlich der Gallenblase (143).

Der Erreger läßt sich in biotischem Material etwa durch Giemsa- oder Hämatoxilin-Eosin-Färbung relativ leicht darstellen. In Stuhlproben kann man die Oozyten der Kryptosporidien finden (21, 288).

Während bei Personen ohne Immunstörung, wie etwa bei Veterinären, welche sich an Tieren infizieren, eine Kryptosporidiose ohne Therapie innerhalb weniger Tage abheilt (78, 288), verläuft eine Infektion bei immungeschwächten Patienten chronisch und unkontrollierbar über Wochen und Monate und endet meist tödlich.

Therapeutische Versuche schlugen bisher in aller Regel fehl (21, 288). Nur bei zwei von 21 Patienten mit AIDS und Kryptosporidiose, welche die Centers for Disease Control im November 1982 meldeten, kam es zu einer anhaltenden Verbesserung der klinischen Symptome unter antimikrobieller Therapie (45). Auch neuere Mitteilungen (57) über weitere 91 AIDS-Patienten mit dieser Infektion melden ähnlich schlechte Ergebnisse, auch wenn gewisse Therapieerfolge mit dem Makrolidantibiotikum Spiramycin Anlaß zu vorsichtigem Optimismus gaben.

Die hier erwähnten Infektionen stellen, wie sich auch aus Tabelle 27 ersehen läßt, nur eine Auswahl der wichtigsten opportunistischen Infektionen im Rahmen des erworbenen Immundefekt-Syndroms dar. Mit Sicherheit wird auch in Zukunft noch von weiteren Infektionen bei AIDS-Patienten durch andere Erreger berichtet werden.

6. ASPEKTE DER THERAPIE

Nach wie vor gilt es festzustellen, daß eine wirksame, die Prognose der AIDS-Patienten wesentlich verbessernde Therapie nicht zur Verfügung steht.

Infektionen mit *Pneumocystis carinii*, Kryptokokken, *Candida albicans* und der Befall der Haut und Schleimhaut mit Herpes simplex Viren lassen sich auch bei AIDS-Patienten mit den herkömmlichen therapeutischen Methoden temporär meist in den Griff bekommen (88, 102).

Probleme ergeben sich jedoch zum einen daraus, daß es nach Absetzen der Therapie sehr häufig zum wiederholten Auftreten der behandelten Infektion kommt, zum anderen tritt nicht weniger häufig ein Erregerwechsel ein und eine neu hinzutretende Infektion verschlechtert wiederum das klinische Bild.

So kann es im Krankheitsverlauf schließlich zu Infektionen mit *Mycobacterium avium-intracellulare*, Zytomegalie-Viren oder *Cryptosporidium* kommen, welche nach dem heutigen Stand der therapeutischen Möglichkeiten nicht zu beherrschen sind (57, 88, 102).

Die Pneumonie durch *Pneumocystis carinii* wird üblicherweise mit Pentamidin oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol, auch Cotrimoxazol genannt, behandelt (88, 150, 293).

Letzteres Medikament ist wegen seiner geringen Nebenwirkungen initial das Mittel der Wahl. Hierbei ist nach einer Untersuchung an 101 AIDS-Patienten mit PcP und 181 PcP-Patienten mit einer anderen Immunstörung - darunter

150 Kinder - die orale Verabfolungsweise zumindest bei weniger ausgeprägten Fällen der intravenösen keinesfalls unterlegen, was das Ansprechen der Therapie betrifft (150). Stellte sich eine Behandlung mit Cotrimoxazol als ineffektiv heraus, so brachte meist auch ein Wechsel zu Pentamidin keine Besserung. Wurde jedoch Pentamidin von Anfang an eingesetzt, so zeigte dieses Medikament eine ebenso hohe Ansprechrate wie Cotrimoxazol.

Während die Behandlungserfolge bei PcP, gemessen an einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 90 Tagen, sich für AIDS-Patienten und Patienten mit anderen Immunstörungen nicht wesentlich unterschieden, kam es bei den Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom in 20 % und damit deutlich häufiger als bei den Vergleichspersonen zu Rückfällen.

Erschwert wird die Therapie der PcP bei AIDS-Patienten außerdem durch das ungewöhnlich häufige Auftreten von schweren Nebenwirkungen und Begleitreaktionen auf Cotrimoxazol (135, 174). Nach einer Untersuchung von Gordin und Mitarbeitern (174) kam es bei 19 von 37 AIDS-Patienten mit PcP zu Nebenwirkungen auf Cotrimoxazol, wie Schüttelfrost, Fieber, Neutropenie, Thrombozytopenie und Erhöhung der Transaminasen.

Auf Pentamidin kam es nach Angaben der Centers for Disease Control (CDC) bei 26 von 179 AIDS-Patienten zu einer schweren Leukopenie (56).

Eine Oropharyngeale Candidose bei Patienten mit erworbenem Immundefekt-Syndrom läßt sich mit Nystatin

oder Clotrimazol meist gut beherrschen, tritt jedoch gewöhnlich sofort nach Therapieunterbrechung wieder auf, so daß die Patienten für den Rest ihrer Lebenszeit behandelt werden müssen (102).

Bei der Candidose des Ösophagus oder bei Kryptokokkosen ist eine systematische Behandlung mit Ketoconazol, 5-Flucytosin oder Amphotericin B notwendig (88, 102).

Eine akute Toxoplasmose wird mit einer Kombination von Pyrimethamin und Sulfonamiden als Mittel der Wahl therapiert.

Bei einer Infektion mit *Mycobacterium avium*-intrazelluläre wird in der Regel ein Therapieversuch mit einer Kombination von 5 Tuberkulostatika - Isoniazid, Rifampizin, Ethambutol, Ethinamid und Streptomycin - unternommen. Auch Clofazimin, eine Substanz aus der Lepra-therapie, und Ancamycin, ein Rifampizin-Derivat, werden neuerdings bei dieser Infektion eingesetzt (88).

Bei der Behandlung der Kryptosporidiose werden einzelne Erfolge mit Spiramycin, einem Makrolidantibiotikum, mit ähnlichem Spektrum wie Erythromycin und Clindamycin, gemeldet, nachdem andere antimikrobielle Therapieversuche fast gänzlich gescheitert sind (57).

Da die klassische Form des Kaposi Sarkoms selten auftritt und zudem auch ohne die aggressive Chemotherapie bei den in der Regel älteren Patienten eine relativ gute Prognose hat - oft ist eine palliativ wirkende Röntgen-weichstrahlbehandlung gegen die umschriebenen, hochstrahlenempfindlichen Herde der angemessenste therapeu-

tische Weg -, so machte man die ersten umfassenderen therapeutischen Erfahrungen mit der aggressiveren Form des Kaposi Sarkoms, die bei afrikanischen Patienten zu beobachten ist.

Tabelle 28 liefert einen Überblick über die verschiedenen Chemotherapeutika, welche mit mehr oder weniger Erfolg bei afrikanischen Patienten mit Kaposi Sarkom eingesetzt wurden (312).

Die so gewonnenen Erkenntnisse bilden die Grundlage für das therapeutische Eingreifen bei dem im Rahmen des erworbenen Immundefekt-Syndroms in aggressiver Form auftretenden Kaposi Sarkom (215, 313). Neu hinzu kam jedoch das Problem der opportunistischen Infektionen bei AIDS-Patienten. Die meisten AIDS-Patienten versterben nicht an der Neoplasie, sondern infolge der opportunistischen Infektionen.

Ein chemo- oder strahlentherapeutisches Eingreifen bei diesen Patienten hat also zu berücksichtigen, daß die damit verbundene zusätzliche Belastung des Immunsystems die Gefahr des Auftretens opportunistischer Infektionen erhöht. Die Manifestation opportunistischer Infektionen verschlechtert die Prognose für den AIDS-Patienten erheblich.

Tabelle 28:

Chemotherapie bei nicht mit AIDS korreliertem Kaposi Sarkom (311)

Substanz	Zahl der	Tumorregression ^a	
	Patienten	Zahl der Patienten	%
<u>Monotherapie</u>			
Vinblastin	28	23	89
Actinomycin D	42	37	89
ICRF (Rozaxon)	18	11	61
Bleomycin	10	6	60
DTIC (Dacarbazin)	9	5	56
BCNU (Carmastin)	21	8	38
Cytosan	8	1	13
<u>Kombinierte Chemotherapie</u>			
Actinomycin D und Vincristin	54	50	90
Actinomycin D, Vincristin und DTIC	33	33	100
Vinblastin und Bleomycin	1	1	100
Methyl CCNU (Lomustin) und Adriamycin	4	2	50
MOPP ^b	1	1	100

a: Die Daten stammen von verschiedenen Untersuchungen. Da die Definition der Tumorregression nicht durchgängig spezifiziert wurde, sind die Erfolgsquoten mit Zurückhaltung zu werten.

b: Vincristin, Cyclophosphamid, Procarbazin, Prednison.

Je nach klinischem Erscheinungsbild geht man heute bei dem mit AIDS korrelierten Kaposi Sarkom therapeutisch unterschiedlich vor (336).

Lokale Strahlentherapie wird bei Patienten mit begrenzter Ausdehnung des Tumorgeschehens auf der Haut empfohlen. Zytostatische Therapie ist bei jeder Form von disseminiertem Kaposi Sarkom angezeigt, wobei langsam fortschreitende Formen mit einer Monotherapie behandelt werden, rasch fortschreitende mit einer Kombination von Chemotherapeutika.

Tabelle 29 gibt einen Überblick über den Einsatz von Chemotherapeutika bei AIDS-Patienten mit Kaposi-Sarkom, der nach den oben erwähnten Richtlinien erfolgte (313).

Die Behandlung mit Vinblastin, das eine relativ geringe Toxizität hat, führte bei 6 von 19 Patienten zur partiellen, bei einem zur vollständigen Tumorregression.

Das Hauptproblem bestand aber auch hier im Auftreten von opportunistischen Infektionen während der Therapie bei sechs der 19 Patienten. Stets war eine derartige Erkrankung die Ursache für Todesfälle in dieser Gruppe von AIDS-Patienten. Die mittlere Überlebenszeit der AIDS-Patienten unter Vinblastin-Therapie liegt bisher nach Angaben von Volberding (313) bei acht Monaten.

Als zweite Einzelsubstanz wurde das Podophyllotoxin VP-16 versuchsweise eingesetzt, das therapeutisch bessere Ergebnisse zu erbringen scheint. Zudem kam es unter der Therapie mit VP - 16 seltener zum Auftreten opportunistischer Infektionen.

Tabelle 29:

Chemotherapie des Kaposi-Sarkoms bei AIDS-Patienten
(313).

Substanz	Zahl der Patienten	Tumorregression davon voll- ständig	OI ^a während der Therapie
----------	--------------------	---	---

Monotherapie

Vinblastin	19	7 (37%)	1	6 (27 %)
VP - 16	38	30 (79%)	14	5 (12 %)

Kombinierte
Chemotherapie

ABV ^b	34	28 (82%)	6	18 (53 %)
------------------	----	----------	---	-----------

a: Opportunistische Infektionen

b: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin

Bei Patienten mit disseminiertem und rasch fortschreitendem Kaposi-Sarkom wird von Volberding (313) eine kombinierte Chemotherapie empfohlen. Die Behandlung mit einer Kombination von Adriamycin, Bleomycin und Vinblastin führte zwar in etwa 80 % zu einer Tumorregression, wurde aber sowohl von schweren Nebenwirkungen, als auch von gehäuftem Auftreten opportunistischer Infektionen mit letalem Ausgang begleitet.

Aufgrund der Probleme, welche sich unter der Chemotherapie ergaben und nicht zuletzt um einen Weg zu finden, die Immunstörung, welche die Basis aller Manifestationsformen von AIDS darstellt, zu bekämpfen, hat man Versuche mit immunstimulierenden Substanzen unternommen.

Wie in Kapitel 4.1 bereits angesprochen, ist die Fähigkeit der Lymphozyten von Patienten mit erworbenem Immundefektsyndrom, Interferon und Interleukin-2 zu bilden, eingeschränkt. Interleukin-2 spielt eine Rolle bei der Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten und stimuliert die Produktion von Interferon. Diesem wiederum wird eine antivirale und antineoplastische Wirkung über den Weg der Immunmodulation zugeschrieben.

Die ersten Therapieversuche mit alpha-Interferon bei AIDS-Patienten mit Kaposi Sarkom wurden von Krown und Mitarbeitern unternommen (175).

Interferon wurde hochdosiert (36 oder 54 Millionen U/m² Körperoberfläche) über 28 Tage täglich und dann dreimal pro Woche weiterführend intramuskulär verabreicht.

Bei fünf von 13 Patienten (38 %) kam es zu einer objektivierbaren Verbesserung der klinischen, zum Teil auch

der immunologischen Befunde unter der Therapie. Allerdings traten die typischen Nebenwirkungen von Interferon, wie hohes Fieber, massiv auf.

Eine weitere Studie zur Interferontherapie wurde jüngst von Groopman und Mitarbeitern (141) vorgelegt.

Es wurden zwei Patientengruppen zu je 10 Personen nach dem Randomisierungsverfahren gebildet. Eine Gruppe erhielt eine niedrige Dosis (1 Million U/m^2 Körperoberfläche) als subcutane Injektion, während die andere Gruppe intravenös mit $500 \text{ Millionen U/m}^2$ behandelt wurde.

Beide Gruppen erhielten die jeweilige Dosis täglich über fünf aufeinanderfolgende Tage hin, in jeder zweiten Woche für maximal zwei Monate. Patienten, welche einen Therapieerfolg erkennen ließen, wurden in größeren Abständen mit jeweils derselben Dosierung wie zuvor weiterbehandelt.

In der Gruppe mit hochdosierter Therapie kam es in 50 % zu einer partiellen Regression des Kaposi Sarkoms, in der Gruppe mit niedrigen Interferondosen in 30 %. Bei Patienten, an denen ein Therapieschemawechsel von niedrigen zu hohen Dosen vorgenommen wurde, zeigten drei von vier eine Besserung. Jedoch konnte im Gegensatz zu der Untersuchung von Krown und Mitarbeitern (175) bei keinem der Patienten eine Besserung der Immunstörung festgestellt werden.

Nebenwirkungen, wie Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, Erbrechen, Hypotonie, Kopfschmerzen traten vor allem

bei Patienten unter hohen Interferondosen verstärkt auf. Außerdem wurden bei einzelnen Patienten Neutropenien und mäßige Transaminasenerhöhungen nachgewiesen.

Bei zwei der 20 Patienten kam es unter der Therapie zum Auftreten opportunistischer Infektionen (CMV/PcP). Vier weitere entwickelten zwei oder drei Monate nach Absetzen einer erfolglosen Therapie opportunistische Infektionen.

Bei all jenen Patienten, die vor Therapiebeginn mit Zytomegalie-Virus (CMV) infiziert waren, konnte das Virus auch nach der Therapie wieder nachgewiesen werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die bisherigen Therapieversuche mit alpha-Interferon letztlich wenig ermutigend verliefen, zumal das Absetzen der Therapie auch bei guten Ergebnissen während der Behandlung stets einen Rückfall zur Folge hatte.

Untersuchungen, welche in vitro einen steigenden Einfluß von Interleukin-2 auf die Aktivität der sogenannten "natural killer Zellen" von AIDS-Patienten demonstrierten (191, 251), konnten in vivo bisher nicht bestätigt werden (149).

Lane und Mitarbeiter (181) berichteten vor kurzem von einem AIDS-Patienten, bei dem infolge von wiederholten Lymphozyten-Übertragungen in Kombination mit einer einmaligen Knochenmarkstransplantation von seinem eineiigen Zwillingssbruder es zu einem kontinuierlichen An-

stieg der T_H -Zellen im peripheren Blut kam. Dennoch konnte eine Verschlechterung seines klinischen Befindens nicht aufgehalten werden, und er verstarb schließlich infolge opportunistischer Infektionen bei progressivem Kaposi Sarkom.

7. DARSTELLUNG VON SIEBEN AIDS-FÄLLEN AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Zwischen Oktober 1981 und Juli 1985 befanden sich sieben Patienten mit Morbus Kaposi und verschiedenen opportunistischen Infektionen im Rahmen des erworbenen Immundefektsyndroms in stationärer und ambulanter Behandlung in der Dermatologischen Klinik der Universität München.

Fall 1: Disseminierter Morbus Kaposi bei LAS

Anamnese:

Der 40jährige, spanische, männliche Patient bezeichnet sich als bisexuell. Er gibt an, bisher mit etwa 70 Männern sexuelle Kontakte gehabt zu haben, wobei er in der Regel die passive Rolle übernahm.

1974 wurde bei ihm eine Lues diagnostiziert und behandelt. Drogenabusus wird verneint, ebenso Auslandsaufenthalte. Die weitere frühere Anamnese ist unauffällig.

1982 bemerkte der Patient erstmals das Auftreten eines lividen Knötchens am rechten Unterschenkel. Das Knötchen zeigte über 2 Jahre hin keinerlei Veränderung. Ein Arzt wurde nicht aufgesucht. Der Patient fühlte sich subjektiv völlig beschwerdefrei.

Im März 1984 traten mehrere ähnliche livide Knötchen am rechten Unterschenkel auf. Außerdem bemerkte der Patient erstmals vergrößerte Lymphknoten inguinal und axillär.

Lymphknoten inguinal und axillär.

Subjektiv litt er an einem Leistungsabfall, nächtlichen Schweißausbrüchen und Hustenanfällen. Im Mai 1984 begab er sich in ärztliche Behandlung.

Hautbefund (Juni 1984):

Im Bereich des rechten Malleolus medialis befinden sich zahlreiche, derbe, teils blaulich-rote, teils rubinrote cutane Knotchen. Ähnliche Veränderungen sind auch im Bereich des rechten Unterschenkels dorsal in eher lockerer Dissemination zu sehen. Im Bereich der rechten Kniekehle imponiert ein erbsgroßer, zentral exulcerierter, harter livider Knoten. Im Bereich des Grundgelenks der linken Großzehe findet sich ebenfalls ein solitaires, livides, cutanes Knötchen.

Submental, supraclavikulär, axillär und inguinal tastet man jeweils auf beiden Seiten derbe, deutlich vergrößerte Lymphknoten.

Dermato-Histologischer Befund (Juni 1984):

Im Korium findet sich ein relativ gut abgrenzbarer Knoten, bestehend aus hauptsächlich spindelförmigen Zellen, die mäßiggradige Atypien, jedoch zahlreiche Mitosen aufweisen. Dazwischen Ausbildung zahlreicher kleiner und größerer Lumina, die Erythrozyten enthalten. In der Umgebung viel Hämosiderinablagerungen, Teleangiektasien, sowie perivaskulär betonte lympho-plasmazelluläre Infiltrate.

Diagnose: Noduläres Kaposi Sarkom.

Histologische Befunde einer Lymphknotenbiopsie aus
der rechten Leiste (August 1984):

Eingebettet in Fettgewebe findet sich ein Lymphknoten mit verdickter Kapsel. Die Lymphknotenarchitektur ist weitgehend erhalten. Es finden sich ausgeprägte Sekundärfollikel mit Hyperplasie der Keimzentren. Daneben parakortikal Atrophie und Vermehrung der Fibroblasten, Endothelien und retikulo-histiozytären Zellen.

Diagnose: Gut vereinbar mit Lymphknoten bei AIDS, kein Anhalt für Infiltration durch Morbus Kaposi.

Befunde und Verlauf:

Die BKS war mit 115/128 stark erhöht. Die sonstigen routinemäßig erhobenen Laborparameter lagen im Normbereich.

In der Serumelektrophorese fand sich bei normalem Gesamteiweiß von 8,7 g% eine Erhöhung der Gammaglobulinfraktion auf 32,3 % bei Verminderung der Albuminfraktion auf 48,3 %. Die quantitative Bestimmung der Serumkonzentrationen der Immunglobuline ergab deutlich erhöhte Werte für Ig G mit 3670 mg% und Ig A mit 1270 mg%, Ig M im Normbereich mit 172 mg%. C 3-Komplement und C 4-Komplement lag ebenfalls im Normbereich.

In der Lues-Serologie ergab sich bei positivem TPHA-, VDRL-, und IgG-FTA-Abs-Test, sowie negativem IgM-FTA-Abs- und 19S-IgM-FTA-Abs-Test kein Anhalt für eine Reinfektion bei früherer Lues satis tractata.

Die Prüfung der zellulären Immunität ergab nach 48 Stunden eine positive Reaktion auf Varidase, sowie zwei-

fach positive Reaktionen auf Candidin und F2 Neiss.
Catharrh. .

Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen im Juni 1984 ergab folgendes Bild:

B-Lymphozyten 3 %, reife und unreife T-Lymphozyten 66 %, T-Helfer-Zellen 50 %, T-Suppressor-Zellen 12 %, T_H/T_S 4,2. Die Wiederholung dieser Untersuchung im August 1984 ergab ebenfalls keine pathologischen Ergebnisse, T_H/T_S 1,9.

Antikörper gegen LAV/HTLV III konnten in zwei Untersuchungen im August und Oktober 1984 nachgewiesen werden.

Die Hepatitis-Serologie ergab das Bild einer abgelaufenen Hepatitis B bei Immunität gegen Hepatitis A (HBs-AG negativ, Anti-HBs positiv, Anti-HBc positiv, Anti-HAV positiv). Die Epstein-Barr-Virus-Titer waren erhöht (VCA IgG und IgM 1:512, EA und EBNA-AK positiv). Der Herpes simplex-Titer und Cytomegalievirus-titer entsprach den Durchseuchungstitern.

Eine Koloskopie erbrachte keinen Anhalt für einen Befall des Dickdarms durch Morbus Kaposi. Die Röntgen-Thorax-Untersuchung, sowie eine computertomographische Untersuchung des Thorax und Abdomens ergaben keinen pathologischen Befund.

Eine ambulant eingeleitete Therapie mit DADPS 100 mg/d erbrachte keinen Erfolg. Da kein Anhalt für einen internen Befall durch Morbus Kaposi bestand, wurde stationär eine Laserkoagulations-Therapie durchgeführt.

Dabei kam es zur homogenen Koagulation der Knoten und zur Bildung einer guten Demarkation mit trockenen Wundschorfen. Der Wundheilungsverlauf war komplikationslos.

Nach der Entlassung kam der Patient regelmäßig zur Kontrolle in die Ambulanz. Im Februar und April 1985 aufgetretene neue Kaposi Sarkom-Knötchen am rechten Unterschenkel wurden ebenfalls mit Laserkoagulation erfolgreich behandelt.

Im Mai 1985 klagte der Patient über heftige Schmerzen und Schwäche im rechten Bein. In der rechten Kniekehle war ein deutlich vergrößerter Lymphknoten zu tasten.

Neurologisch konnte kein pathologischer Befund erhoben werden. Es wurde ein Lymphstau im rechten Bein diagnostiziert. Sechs Wochen später war der Patient nach symptomatischer Schmerzbehandlung und Schonung des Beines wieder beschwerdefrei.

Im Intracutantest ergab sich weiterhin kein Anhalt für eine verminderte zelluläre Immunität. In der Elektrophorese besteht weiterhin eine Erhöhung der Gamma-Globulinfraktion auf 37,3 % bei verminderter Albuminfraktion auf 38,8 % und normalem Gesamteiweiß von 8,6 g%.

Der Patient fühlte sich subjektiv bisher weitgehend beschwerdefrei. Allgemeinsymptome sind nicht aufgetreten.

Bis Juni 1985 haben sich keine neuen Hauterscheinungen mehr entwickelt.

Fall 2: Disseminierter Morbus Kaposi bei LAS

Anamnese:

Der 24jährige, deutsche, männliche Patient verneint homosexuelle Kontakte, gibt jedoch an, mit einer relativ großen Zahl von Partnerinnen sexuell zu verkehren.

Drogenabusus und Sexualkontakt mit Prostituierten werden ebenfalls verneint.

Keine bemerkenswerten Auslandsaufenthalte. Der Patient war 1981 an einer Gonorrhoe erkrankt. Ansonsten ergeben sich keine Auffälligkeiten in der frühen Anamnese.

Im August 1983 bemerkte der Patient das Auftreten eines roten Knotens am rechten Oberarm und begab sich in dermatologische Behandlung. Der Knoten wurde operativ entfernt (histologischer Befund: Neurinom).

Es bildeten sich bald weitere rote Knötchen am rechten Oberarm, die jedoch unbehandelt wieder verschwanden.

Im Dezember 1984 kam es erneut zum Auftreten roter Knötchen, diesmal waren der Unterschenkel, der Fußbrücken, und der Zehenzwischenraum D3/D4 links befallen. Die Knoten wurden ebenfalls operativ entfernt (histologischer Befund: Hamangiom und Dermatofibrosarkoma protuberans).

In den folgenden Monaten kam es jedoch zur Bildung neuer Knoten an verschiedenen Körperstellen.

Subjektiv fühlte der Patient sich während der gesamten Zeit uneingeschränkt wohl. Es traten keinerlei Allgemeinsymptome auf.

Hautbefund (Juli 1985):

Man sieht an beiden Ober- und Unterarmen sowie im gesamten Stammbereich in disseminierter Verteilung vorliegend stecknadelkopfgroße bis reiskorngroße braunrötliche, nicht druckdolente, infiltrierte Knötchen. Vereinzelt finden sich livide, scharf begrenzte, bizarr konfigurierte Maculae von 1 bis 2 cm Durchmesser. Im Zehenzwischenraum D4/D5, sowie an der 5. Zehe befinden sich einzelne livide Papeln. Inguinal, am Hals, nuchal und axillär tastet man jeweils an beiden Seiten druckdolente, erbsgroße Lymphknoten.

Dermato-Histologischer Befund (Juli 1985):

Orthohyperkeratose mit diskreter Parakeratose. Im Bereich des Korioms finden sich Anschnitte von zwei relativ gut umschriebenen Tumorknoten. Die Tumorzellen sind überwiegend spindelförmig konfiguriert.

Mäßige Zellpolymorphie mit Kerngrößenschwankungen. Vereinzelt Mitosen. Die Tumorzellverbände sind teils fischzugartig in Bändern angeordnet. Sie bilden zahlreiche schlitzförmige Lumina, die prall mit Erythrozyten gefüllt sind. In der Umgebung mäßig dichte lymphozytäre Infiltrate. Zahlreiche Erythrozytenextravasate. Berliner Blau-Färbung positiv.

Diagnose: Biopsie aus einem Kaposi Sarkom.

Befunde und Verlauf:

Der Patient wurde zur Einleitung einer Interferontherapie stationär aufgenommen. Bei Aufnahme waren sämtliche routinemäßig erhobenen Laborparameter im

Normbereich.

Die Lues-Suchreaktionen waren negativ. Gegen Hepatitis B besteht Immunität. Bezüglich Herpes simplex-Virus, Cytomegalie-Virus und Epstein-Barr-Virus lagen erhöhte Titer entsprechend dem Durchseuchungstiter vor.

Antikörper gegen LAV/HTLV III konnten nachgewiesen werden. Die Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen ergab folgendes Bild:

Reife und unreife T-Lymphozyten im Normbereich, T-Helfer-Zellen mit 38 % im unteren Normbereich, T-Suppressor-Zellen mit 41 % erhöht, T_H/T_S 0,93.

Die Bestimmung des Status der zellvermittelten Immunität durch Multitest Merieux ergab bei 2 von 7 Antigenen (Tetanus-AG, Diphtherie-AG) positive Reaktionen.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline im Serum ergab mit 1510 mg% leicht erhöhte Ig G-Werte, bei normalen Verhältnissen in der Serumelektrophorese.

Sonographisch wurde eine geringgradige Hepatomegalie festgestellt. Die Röntgenuntersuchungen des Thorax und des linken Fußes ergaben keine pathologischen Befunde.

Die mykologische Untersuchung des Stuhls auf Candida war positiv.

Unter der Therapie von 2,5 Mio. Einheiten alpha-2-Interferon i.m. täglich blaßten die Kaposi Sarkom Herde ab und wurden flacher. Die Behandlung wurde von dem Patienten gut vertragen, er fühlte sich weiterhin beschwerdefrei. Allgemeinsymptome traten nicht auf.

Bei den Laborwerten kam es zu einer Erhöhung der BKS auf 25/30, sowie zu Veränderungen im Differential-Blutbild: Stabkernige Granulozyten 4 %, segmentkernige 27 %, eosinophile 3 %, Lymphozyten 66 %. Die übrigen Laborwerte lagen weiterhin im Normbereich.

Der Patient wurde im August 1985 entlassen, da er sich in seine Heimatstadt begeben mußte. Die Interferontherapie wird dort ambulant fortgeführt.

Fall 3: Disseminierter Morbus Kaposi bei AIDS

Anamnese:

Der 49jährige, jugoslawische, männliche Patient gibt an, bisexuell zu sein. Er lebt seit 1969 in Deutschland und hatte seither mit etwa 25 männlichen Partnern sexuelle Kontakte.

In der Vorgeschichte sind zwei Lues-Infektionen - letztmalig 1980 - zu vermerken. Ansonsten keine Auffälligkeiten in der frühen Anamnese. Auslandsaufenthalte in Jugoslawien und der Türkei. Drogenabusus wird verneint.

Im Juli 1983 begab sich der Patient wegen Abgeschlagenheit und allgemeinem Krankheitsgefühl in internistische Behandlung. Es wurde eine generalisierte Lymphknotenschwellung festgestellt.

Befunde und Verlauf:

Bei der histologischen Untersuchung zweier Lymphkno-

tenbiopsien ergab sich in beiden Fällen der Befund einer entzündlichen Lymphknotenreaktion mit deutlicher lymphatischer, vorwiegend follikulärer Hyperplasie ohne Anhalt für spezifische Entzündung oder Malignität.

In der Elektrophorese fand sich ein erhöhter Wert der Gamma-Globulin-Fraktion von 28 %. Bei der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline im Serum ergab sich ein erhöhter Wert für Ig G von 3100 mg%.

Alle anderen erhobenen Laborparameter befanden sich im Normbereich.

Die serologischen Untersuchungen auf Infektionskrankheiten ergaben lediglich für Epstein-Barr-Viren erhöhte Titer (VCA Ig G ansteigend von 1/128 auf 1/512, Ig M negativ, EBNA positiv).

Sonographisch wurde eine Splenomegalie festgestellt.

Die weiteren Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine Erklärung der generalisierten Lymphadenopathie.

Bei einer konsiliarischen, dermatologischen Untersuchung im Juli 1983 wurde ein nummuläres Ekzem an der rechten Tibiakante festgestellt, das unter entsprechender Therapie rasch abheilte. Außerdem bestand eine Candidose im Mund- und Rachenbereich, welche durch mykologische Kultur diagnostisch gesichert werden konnte.

Aus den Lues-Seroreaktionen ergab sich das Bild einer zurückliegenden, ausgeheilten Lues-Infektion ohne sero-

logischen Hinweis für eine Re-Infektion.

Im Intrakutantest zeigte sich kein Anhalt für eine Minderung der zellulären Immunität.

Wenige Wochen später kam es zum Auftreten eines hämorrhagischen Herdes mit Schuppung am rechten Unterschenkel präetibial. Es wurde eine Probebiopsie aus diesem Bereich entnommen.

Dermato-Histologischer Befund (August 1983):

Die Epidermis ist geringgradig verbreitert, das Stratum corneum normal. In der papillären Dermis auffallend viele unregelmäßig geformte Gefäße. Die Endothelien erscheinen verbreitert und unregelmäßig. Zusätzlich finden sich in der Umgebung bereits bestehender Gefäße spaltförmige Gefäßneubildungen. Vermehrte Plasmazellen sind nicht erkennbar. Darüber hinaus Hämosiderin- und Erythrozytenextravasate.

Diagnose: Kaposi Sarkom, initiales Plaques-Stadium.

Der Patient begab sich kurze Zeit später für über ein Jahr in sein Heimatland. Im Oktober 1984 stellte er sich wieder in der Ambulanz der Dermatologischen Klinik der Universität München vor. Es hatten sich inzwischen mehrere kleine, disseminiert stehende livid-rote Knötchen an beiden Unterschenkeln und Unterarmen gebildet.

Dermato-Histologischer Befund (Oktober 1984):

Im oberen und mittleren Korium Verdichtung des Binde-

gewebes mit Vermehrung von spindeligen fibroblastischen Zellelementen. Dazwischen zahlreiche extravasale Erythrozyten und fokal Rundzellinfiltrate. Die darüberliegende Epidermis zeigt nur eine ausgedehnte unregelmäßige Papillomatose.

Diagnose: Morbus Kaposi.

Befunde und Verlauf:

Bei der Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen im Dezember 1984 ergab sich folgendes Bild:

B-Lymphozyten mit 15 % erhöht, reife und unreife T-Lymphozyten mit 37 % stark erniedrigt, T-Helfer-Zellen mit 8 % massiv erniedrigt, T-Suppressor-Zellen mit 33 % erhöht, T_H/T_S 0,24.

Die BKS war mit 80/105 deutlich erhöht. Im Differential-Blutbild war bei normalen Leukozytenzahlen eine relative Erhöhung des Lymphozytenanteils festzustellen (stabkernige Granulozyten 2 %, segmentkernige 34 %, eosinophile 2 %, Monozyten 4 %, Lymphozyten 58 %).

Im Dezember 1984 gelang der Nachweis von Antikörpern gegen LAV/HTLV III im Serum des Patienten.

Therapeutisch wurden kleinere Kaposi Sarkom-Herde in toto excidiert, größere Herde mit Vincristin unter-spritzt.

Eine Soor-Infektion im Mundbereich ließ sich unter entsprechender Therapie gut beherrschen. Zum Auftreten

weiterer opportunistischer Infektionen ist es im Beobachtungszeitraum nicht gekommen. Vergrößerte Lymphknoten waren nicht mehr zu tasten.

Allgemeinsymptome wie Fieber, Durchfälle oder Gewichtsverlust traten nicht auf, doch bestand bei dem Patienten ein ausgeprägtes subjektives Krankheitsgefühl.

Der Patient kehrte zu Beginn des Jahres 1985 wieder in seine jugoslawische Heimat zurück und entzog sich damit unserer Betreuung.

Fall 4: Disseminierter Morbus Kaposi bei AIDS

Anamnese:

Der 55jährige, deutsche, männliche Patient verneint homosexuelle Kontakte. Es besteht aber eine Tendenz zu häufig wechselnden Sexualpartnern. Drogenabusus wird verneint.

In der Anamnese ist eine Gonorrhoe, sowie eine Lues-Infektion bekannt. An Auslandsreisen sind mehrere Aufenthalte in den USA und im fernen Osten, sowie ein Aufenthalt in Haiti 1981 zu vermerken, bei denen es jedesmal auch zu Sexualkontakten mit Einheimischen gekommen ist.

Im Oktober 1981 traten bei dem Patienten an verschiedenen Körperstellen blau-rote Knoten auf. Subjektiv fühlte der Patient sich bis dahin gesundheitlich nicht beeinträchtigt.

Hautbefund (Oktober 1981):

An der dritten Zehe dorsal auf den Fußrücken übergreifend sieht man scharf begrenzte Knotenbildungen von blau-schwarzer Farbe, die leicht druckschmerzhaft sind. Ähnliche braun-rote bis violette knotige Infiltrate von 0,5 bis 3 cm Durchmesser finden sich am Stamm und an den Extremitäten in lockerer Verteilung.

In der Rima ani sieht man eine 2 cm durchmessende, teils polyzyklisch begrenzte Erosion. Im Bereich des Mons pubis finden sich etwa 15 Mollusken.

Dermato-Histologischer Befund (November 1981):

Im oberen und mittleren Korium Proliferationen von Gefäßelementen mit Ausbildung von spaltförmigen Hohlräumen, die mit Erythrozyten gefüllt sind. Stellenweise Wandverdickungen der Gefäße und umgebende Fibrose. Man sieht Extravasate von Erythrozyten mit Pigmentablagerung, die in der Berliner Blau-Färbung Hemosiderin entspricht.

Diagnose: Morbus Kaposi.

Befunde und Verlauf:

Die BKS war mit 65/90 deutlich erhöht. Im peripheren Blut lag bei normalen Erythro- und Leukozytenzahlen eine relative Lymphopenie mit 20 % Lymphozyten im Differentialblutbild vor. Die anderen routinemäßig erhobenen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Lues-Serologie ergab den Befund einer zurückliegenden Infek-

tion ohne serologischen Hinweis auf Behandlungsbedürftigkeit oder Re-Infektion.

Die Untersuchung der zellulären Immunität erbrachte das Bild einer kutanen Anergie, bei zweifach positiver Sofortreaktion gegen Trichophyten und Candida und keiner positiven Reaktion mehr nach 48 Stunden.

Im Lymphozyten-Transformationstest wurde eine abgeschwächte Reaktion auf Mitogene und Alloantigene festgestellt.

Bei der Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen fand sich ein verminderter Anteil von T-Lymphozyten. Das Verhältnis von T-Helfer- zu T-Suppressor-Zellen lag bei 0,1.

Unter Strahlentherapie bildeten sich einige Kaposi Sarkom-Herde zurück, es kam aber ständig zum Auftreten neuer Knoten an verschiedenen Körperstellen. Unter der Behandlung mit VP 16 kam es zu einer länger anhaltenden Besserung und Stabilisierung des Zustandes mit Rückbildung der meisten Kaposi Sarkom-Herde bis auf Restpigmentierungen bei allgemeinem Wohlbefinden des Patienten.

Erst im Mai 1983 kam es zu einer massiven Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit recidivierenden Fieberschüben bis 38,8 Grad Celsius, Schüttelfrost, Gewichtsverlust um 6 kg und Diarrhoe, so daß der Patient in einer internistischen Abteilung stationär aufgenommen werden mußte.

Im Mundbereich war ein starker Soorbefall aufgetreten. Die Diagnose einer Candidose des Mund-, Rachen-

und Oesophagusbereiches konnte durch mykologische Kultur erhärtet werden.

Perianal fanden sich mehrere schmierig belegte Ulcerationen, welche dem klinischen Bild eines Herpes simplex exulcerans entsprachen. Der Herpes simplex-Virus Titer lag bei 1:64.

Im Negativ-Staining-Verfahren konnten keine virusartigen Strukturen nachgewiesen werden. Im Dunkelfeld fanden sich keine Treponemen. In der Lues-Serologie ergab sich kein Anhalt für eine frische Infektion. Im Abstrich perianal wurden *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans* und *E.coli* Bakterien nachgewiesen.

Zunehmende pulmonale Beschwerden und Veränderungen im Lungen-Röntgenbefund gaben Anhalt für den Verdacht einer Lungenbeteiligung im Sinne des Morbus Kaposi, kein Anhalt jedoch für eine Pneumonie. Es wurde eine Kombinationstherapie mit Adriamycin, Vincristin und Bleomycin eingeleitet. Es kam jedoch infolge dieser Behandlung zu einer deutlichen Leukopenie (900 Leukozyten, stabkernige Granulozyten 6 %, segmentkernige 16 %, Monozyten 6 %, Lymphozyten 21 %, ein Myelozyt), weswegen die Behandlung unterbrochen werden mußte.

In sämtlichen weiteren serologischen Untersuchungen ergab sich kein Anhalt für eine akute Infektion. Der AIDS-Erreger LAV/HTLV III war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt.

Nachdem die Befunde im peripheren Blut sich annähernd normalisiert hatten, wurde der Patient im Juni 1983 bei

leicht gebessertem Allgemeinzustand entlassen und weiterhin ambulant betreut.

Im September 1983 ist der Patient verstorben. Als Todesursache wird im Sektionsprotokoll eine hochgradige, respiratorische Insuffizienz aufgrund einer ausgedehnten Manifestation des Morbus Kaposi in beiden Lungen und einer Pneumonie mit *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter cloacae* angegeben.

Fall 5: Opportunistische Infektionen und Morbus Kaposi bei AIDS

Anamnese:

Der 35jährige, deutsche, männliche Patient gibt an, homosexuell zu sein. Die Anamnese ergab bis auf eine Lues-Infektion 1978, sowie Angaben über gelegentlich überreichlichen Alkoholkonsum keine Besonderheiten, kein Drogenabusus, keine Auslandsaufenthalte in den letzten Jahren.

Im Dezember 1983 begab sich der Patient in dermatologische Behandlung wegen eines seit zwei Monaten bestehenden, nicht schmerzhaften Geschwürs am Penis. Ein ähnliches Geschwür sei im November 1983 auch an der Unterlippe aufgetreten, jedoch rasch wieder abgeheilt. Der Patient fühlte sich subjektiv krank. Allgemeinsymptome bestanden zu diesem Zeitpunkt nicht.

Hautbefund (Januar 1984):

Am Penischaft befindet sich ein etwa 1,5 cm durchmessendes flaches, schmierig belegtes Ulcus mit hyperpigmentierten Arealen im Randbereich. Die Glans penis ist weißlich belegt.

Perianal sieht man mehrere kleine Erosionen, sowie eine 2 cm durchmessende Erosion am Analring bei 6 Uhr.

Am weichen Gaumen imponiert ein hochrotes Erythem, sowie mehrere konfluierende und bizarr konfigurierte Erosionen mit weißlichen Belägen und einem Durchmesser von etwa 0,5 bis 1 cm.

Inguinal beidseits lassen sich vergrößerte, derbe Lymphknoten tasten.

Befunde und Verlauf:

Der Patient wurde stationär aufgenommen. Die BKS war mit 29/85 mittelgradig erhöht. Bei normalen Leuko- und Erythrozytenzahlen fand sich im Differentialblutbild eine relative Lymphozytose (stabkernige Granulozyten 2 %, segmentkernige 38 %, eosinophile 2 %, Lymphozyten 55 %, Monozyten 4 %).

Die alkalische Phosphatase lag bei 204 U/l, die GPT bei 23 U/l, die Gamma GT bei 36 U/l. Die übrigen Routinelaborwerte lagen im Normbereich.

In der Serumelektrophorese wurde eine Erhöhung der

Gamma-Globulin-Fraktion auf 24,5 %, bei erniedrigter Albuminfraktion mit 45,1 % und normalem Gesamteiweiß von 8,6 g% festgestellt.

In der Lues-Serologie fand sich kein Anhalt für eine frische Infektion: TPHA-Test reaktiv, VDRL-Test nicht reaktiv, IgG-FTA-Abs-Test reaktiv, IgM-FTA-Abs- und 19S-IgM-FTA-Abs-Test nicht reaktiv.

Die mykologische Untersuchung von Abstrichmaterial der Glans penis, der Urethra, des Analbereiches, des Gaudens, sowie eine Stuhlprobe bestätigten die klinische Diagnose einer generalisierten Candidose. In bakteriologischen Kulturen aus diesen Bereichen fand sich ausschließlich Mund- bzw. Darmflora.

In einem späteren Abstrich aus den Ulcerationen im Analbereich konnte *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia Coli* kultiviert werden.

Die Hepatitis-Serologie ergab den Befund einer frischen Hepatitis B-Infektion bei bestehender Immunität gegen Hepatitis A (HBs Ag positiv, Anti-HBs negativ, HBe Ag positiv, Anti-HBe negativ, Anti-HBc positiv, Anti-HAV positiv).

Sonographisch wurde eine Hepatomegalie mit verdickter Gallenblasenwand bei Nüchternheit festgestellt, die unter anderem auch bei akuter Virus-Hepatitis beschrieben wird.

Im Negativ-Staining-Verfahren waren im Material aus den Erosionen am Penis und im Analbereich Herpes simplex-Viren nachweisbar, so daß die Diagnose eines malignen Herpes simplex exulcerans gestellt werden konnte.

Die Beurteilung der Immunelektrophorese ergab eine leicht erhöhte IgG-Konzentration, eine deutlich erhöhte IgA-Konzentration und eine im Normbereich liegende IgM-Konzentration. Dabei bestand kein Anhalt für eine monoklonale Gammopathie oder ein humorales Antikörpermangel-Syndrom.

Bei der Prüfung der zellulären Immunität im Intrakutantest wurde eine komplette Anergie festgestellt.

Die Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen ergab folgendes Bild:

B-Lymphozyten mit 16 % leicht erhöht, reife und unreife T-Lymphozyten mit 45 % erniedrigt, T-Helfer-Zellen mit 15 % stark erniedrigt, T-Suppressor-Zellen mit 30 % leicht erhöht, T_H/T_S 0,5. Antikörper gegen LAV/HTLV III konnten im Serum des Patienten nachgewiesen werden.

Eine Röntgen-Thorax-Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Bezüglich der assoziierten Infektionen wurden unter entsprechender Therapie nur geringgradige Besserungen beobachtet, und es kam immer wieder zu schweren Rückfällen.

Im April 1984 traten erstmals stark schwankende Temperaturerhöhungen bis zu 39 Grad Celsius auf. Im Mai 1984 kam es zusätzlich zu heftigen Durchfällen mit Gewichtsverlust. In der Stuhlprobe wurden Salmonellen der Gruppe B und *Etamöba histologica*-Zysten nachgewiesen.

Der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte sich langsam zunehmend. Im Februar 1985 trat erstmalig ein kleiner livid-roter Knoten am linken Oberarm auf, der

in toto excidiert wurde.

Dermato-Histologischer-Befund (März 1985):

Mäßige Atrophie der Epidermis mit verstrichenen Reteleisten. Fibrose im Bereich des oberen und mittleren Koriums. Hier finden sich gleichförmige Proliferate von Endothelzellen, die teils spindelig, teils epitheloid wirken. Bildung von schlitzförmigen Lumina, die mit Erythrozyten gefüllt sind. Erythrozytenextravasate. Berliner Blau-Färbung positiv.

Diagnose: Morbus Kaposi.

Der Patient ist kurze Zeit später an den multiplen Infektionen in einer internen Klinik verstorben. Bei der Sektion konnte ein Befall der Lunge mit Pneumocytis carinii, eine Toxoplasmose und eine generalisierte Cytomegalie-Virus-Infektion nachgewiesen werden.

Weitere Herde des Morbus Kaposi wurden nicht gefunden.

Fall 6: Disseminierter Form des M. Kaposi und opportunistische Infektionen bei AIDS

Anamnese:

Der 50jährige, deutsche, männliche Patient gab an, vor allem während seiner häufigen Auslandsaufenthalte (unter anderem USA) gelegentlich auch homosexuelle Kontakte gehabt zu haben.

Allgemein bestand eine Neigung zu häufig wechselnden Sexualpartnern. Die frühe Anamnese war bis auf eine Lues-Infektion vor mehreren Jahren unauffällig.

Der Patient fühlte sich während der letzten Monate vor der ersten Untersuchung subjektiv völlig gesund, keine Gewichtsabnahme, keine Durchfälle.

Im Oktober 1983 begab sich der Patient wegen einer Impetigo contagiosa in der Leistenregion, welche unter entsprechender Therapie rasch abklang, in dermatologische Behandlung.

Im März 1984 traten erstmals einzelne bläuliche Knötchen am rechten Oberarm auf, die sich innerhalb weniger Wochen über den gesamten Körper hin ausbreiteten.

Hautbefund (Mai 1984):

An den Extremitäten, an den Fingern, an der Ohrmuschel, am Stamm, am Penischaft und an der Glans penis befinden sich livide bis braunliche, cutane und subcutane knotige Infiltrate mit einem Durchmesser von 0,5 bis maximal 2 cm. Außerdem sieht man perianal mehrere kleinere, gruppiert stehende Ulcera, welche klinisch dem Bild eines Herpes simplex exulcerans entsprechen.

Dermato-Histologischer Befund (Juni 1984):

Das gesamte Bindegewebe ist durchsetzt von atypischen, zellreichen kapillären Strukturen mit überwiegend Spindelzellen, die zum Teil Erythrozyten im Lumen aufweisen. Außerdem extravasale Erythrozyten und oberfläch-

lich Siderophagen. Die darüberliegende Epidermis zeigt eine unregelmäßige Papillomatose und eine verstärkte Pigmentierung in der Basalschicht. Subepidermal ebenfalls ektatische Gefäßstrukturen.

Diagnose: Morbus Kaposi

Befunde und Verlauf:

Die BKS war mit 20/44 mittelgradig erhöht. Alle anderen routinemäßig untersuchten Laborparameter lagen im Normbereich.

Die Herpes-simplex-Infektion konnte serologisch erhärtet und durch das Negativ-Staining-Verfahren gesichert werden. Die Lues-Seroreaktionen ergaben das Bild einer zurückliegenden Infektion mit *Treponema pallidum* ohne serologischen Hinweis für Behandlungsbedürftigkeit. Es lag ein dem Durchseuchungstiter entsprechender positiver Epstein-Barr-Virus-Antikörpertiter vor.

Eine Untersuchung auf Antikörper gegen LAV/HTLV III im Juli 1984 erbrachte ein negatives Ergebnis.

Bei der Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen ergab sich im März 1984 folgendes Bild:

B-Lymphozyten im Normbereich, reife und unreife T-Lymphozyten im Normbereich. T-Helfer-Zellen mit 22 % deutlich verringert, T-Suppressor-Zellen mit 50 % deutlich erhöht, T_H/T_S 0,4. Im Juni 1984 lagen diese Werte außer einer jetzt leicht verminderten Zahl von B-Lymphozyten sämtlich im Normbereich, T_H/T_S 1,2.

Klinisch fand sich für die Befundnormalisierung aller-

dings keine Entsprechung. Der Patient fühlte sich zunehmend schlechter, litt an Appetitlosigkeit, Durchfällen und Gewichtsverlust.

Außerdem kam es zum Auftreten einer massiven Candidose im Mund-, Rachen- und Oesophagusbereich, welche durch eine mykologische Kultur nachgewiesen werden konnte. Es kam ferner zum Wiederauftreten der Impetigo contagiosa in der Leistenregion, und der Patient erkrankte an einer fiebrigen Bronchitis.

Der Röntgen-Thorax-Befund war jedoch unauffällig. Im Sputum wurden *Staphylococcus aureus* und Enterokokken nachgewiesen, jedoch weder *Pneumocystis carinii* noch Mycobakterien.

Im Juli 1984 waren Kaposi Sarkom-Herde an der Mundschleimhaut und an der Gingiva des Oberkiefers aufgetreten.

Die Kaposi-Sarkom-Knötchen an den Fingern, an der Glans Penis, sowie an der linken Ohrmuschel wurden mit Röntgenweichstrahlen 10-20 Gy mit gutem Erfolg bestrahlt. Intern erhielt der Patient ab April 1984 DADPS 100 mg/d, ab Juli 1984 200 mg/d. Die Kaposi Sarkom-Herde im Mundbereich sowie an den Händen wurden mit 60 Co-Gamma-Strahlen 4 x 2,5 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 20 Gy HD in 7 cm Tiefe behandelt.

Während sich die cutanen Manifestationen des Morbus Kaposi sehr gut beherrschen ließen, und sich zum Teil völlig zurückbildeten, konnten bezüglich der assoziiert-

ten Infektionen therapeutisch nur temporäre Erfolge erzielt werden.

Nachdem der Allgemeinzustand des Patienten bis November 1984 bei mäßigen Allgemeinsymptomen in ambulanter Betreuung relativ stabil gehalten werden konnte, kam es im Dezember 1984 zu einer rapiden Verschlechterung seines Befindens mit starken Durchfällen und massivem Gewichtsverlust, so daß der Patient in einer internen Abteilung stationär aufgenommen werden mußte, wo er wenige Tage später verstarb.

Fall 7: Disseminierte Form des Morbus Kaposi und opportunistische Infektionen bei AIDS

Anamnese:

Der 45jährige, deutsche, männliche Patient gab an, heterosexuell zu sein, jedoch vereinzelt auch homosexuelle Kontakte gehabt zu haben. Die weitere frühe Anamnese ist unauffällig, insbesondere kein Drogenabusus, keine bemerkenswerten Auslandsaufenthalte.

Im August 1984 bemerkte der bis dahin völlig beschwerdefreie Patient einen erbsgroßen, rötlich-braunen Knoten am linken Oberarm und begab sich in dermatologische Behandlung. Der Herd wurde in toto excidiert (histologischer Befund: Verdacht auf angiomatöse Neoplasie).

In den folgenden Monaten traten in zunehmendem Maße an

verschiedenen Körperstellen weitere rötliche Knötchen auf. Zusätzlich wurde ein Befall mit Mollusken an mehreren Körperstellen, sowie eine Candida Infektion im Mund und Darm diagnostiziert.

Als sich der Gesundheitszustand des Patienten mit dem Auftreten von Fieber, Durchfällen, Appetitverlust und rascher Gewichtsabnahme zunehmend verschlechterte, wurde der Patient im Februar 1985 an einer internistischen Klinik stationär aufgenommen und konsiliarisch an der Hautklinik der Universität München vorgestellt.

Hautbefund (April 1985):

Im Randbereich einer reizlosen Narbe am linken Oberarm sieht man mehrere blaurote, kleine Infiltrate. Ein weiterer etwa 2x2 cm großer Herd befindet sich an der rechten Wange, eine kleinere, gleichartige Läsion an der Nasenspitze. Auch im Bereich des harten Gaumens lassen sich mehrere rötliche Infiltrate beobachten.

Im gesamten Mundbereich sieht man weißliche Soorbelege. Im Analbereich an der hinteren Kommissur fällt neben äußeren Hämorrhoiden ein kleines, flaches polyzyclisch begrenztes Ulcus auf, welches klinisch den Verdacht einer Herpes simplex-Infektion nahelegt.

Die Lymphknoten sind links axillär und inguinal beidseitig deutlich vergrößert.

Dermato-Histologischer Befund (April 1985):

Im mittleren Korium walzenförmige, schlitzzartige Gefäßlumina, zum Teil mit Blut gefüllt, daneben auch eher

solide Stränge zum Teil rundlicher, zum Teil spindelförmiger Zellen. Subepidermale Elastose und weitgestellte Gefäßlumina. An einer Stelle eine fragliche Mitose.

Diagnose: Gut vereinbar mit Plaques-Stadium eines Morbus Kaposi.

Befunde und Verlauf:

Die BKS war mit 135/145 stark erhöht. Im Blutbild fiel eine Leukopenie mit 1600 Leukozyten auf, wobei eine relative Lymphozytose vorlag: Stabkernige Granulozyten 2 %, segmentkernige 41 %, Lymphozyten 55 %, Monozyten 2 %. Die Thrombozytenzahl war mit 50.000 ebenfalls stark erniedrigt.

Bei den lebertypischen Enzymen ergaben sich pathologische Werte für die alkalische Phosphatase mit 238 U/l und die Gamma-GT mit 234 U/l.

In der Elektrophorese fand sich eine leichte Verminderung der Albuminfraktion auf 53,6 % bei einer Erhöhung der Gamma-Globuline auf 29,2 %.

In der Hepatitis-Serologie ergaben sich für eine bestehende - frische oder chronische - oder abgelaufene Hepatitis B sprechende Befunde bei Immunität gegen Hepatitis A (HBs Ag negativ, Anti-HBs negativ, Anti-HBc positiv, Anti-HAV positiv).

Der erhöhte Cytomegalievirus-Titer von 1:128 sprach für eine frische oder vor kurzem abgelaufene oder reaktive

tivierte Cytomegalie-Infektion. Die Epstein-Barr-Virus-Serologie ergab die dem Durchseuchungstiter entsprechenden Werte.

In der Lues-Serologie war der TPHA-Test positiv und der VDRL-Test fraglich positiv. Der 19S-IgM-FTA-ABS-Test bezüglich der Frage, ob eine frische Lues-Infektion vorliegt, konnte nicht mehr durchgeführt werden.

Antikörper gegen LAV/HTLV III konnten in zwei hintereinander durchgeführten Untersuchungen nachgewiesen werden.

Im Negativ-Staining-Verfahren, das hinsichtlich der fraglichen Herpes simplex-Infektion im Analbereich durchgeführt wurde, konnten keine virusartigen Strukturen nachgewiesen werden.

Die Erhebung weiterer Befunde oder die Einleitung einer Therapie war nicht mehr möglich, da der Patient wenige Tage nach der ersten konsiliarischen Untersuchung in Folge seines sich fulminant verschlechternden Allgemeinzustandes verstarb.

Erklärung zu Tabelle 30:

- a: *Pseudomans aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*
- b: *Pneumocystis carinii*
- c: *Mollusca contagiosa*, eitrige Perianitis durch *Staph. epiderm.*, *Strept. viridans*, *E.coli*
- d: Hepatitis-B-Infektion, generalisierte Cytomegalie-Infektion, Toxoplasmose, Salmonellose
- e: *Impetigo contagiosa*, eitrige Bronchitis durch *Staph. aureus*, Enterokokken
- f: Hepatitis-B-Infektion, *Mollusca contagiosa*, generalisierte Cytomegalie-Infektion

Tabelle 31: Angaben zur Vorgeschichte von
7 Patienten mit LAS oder AIDS

Fall	1	2	3	4	5	6	7
Homosexuelle Kontakte	+	-	+	-	+	+	+
Promiskuität	+	+	+	+	-	+	-
Auslandsaufenthalte in den letzten Jahren	-	-	-	a	-	b	-
Bluttransfusionen	-	-	-	-	-	-	-
Drogenabusus	-	-	-	-	-	-	-
frühere Infektions- krankheiten							
- Gonorrhoe	-	+	-	+	-	-	-
- Lues	+	-	+	+	+	+	-
- Hepatitis A	+	-	-	+	+	-	+
- Hepatitis B	+	-	-	+	-	-	+

a: Haiti, USA, Ferner Osten

b: USA

Tabelle 32: Laborbefunde bei 7 Patienten mit LAS
oder AIDS

Fall	1	2	3	4	5	6	7
BKS	115/128	2/3	80/105	65/90	28/85	20/44	135/145
Erythrozyten	4,7/pl	5,5/pl	4,3/pl	5,4/pl	5,4/pl	4,9/pl	6,1/pl
Leukozyten	8,3/nl	7,5/nl	4,1/nl	3,6/nl	4,8/nl	5,5/nl	1,6/nl
Thrombozyten	199/nl	255/nl	110/nl	165/nl	154/nl	126/nl	50/nl
Lymphozyten	3,7/nl	2,1/nl	2,4/nl	0,72/nl	2,6/nl	1,9/nl	0,88/nl
					3.84/6.84		
B-Lymphozyten	3%	/	15%	i. Normb.	16%	7% / 3%	/
T-Lymphozyten	66%	74	37%	↓	45%	74% / 60%	/
T _H -Zellen	50%	38%	8%	↓	15%	22% / 33%	/
T _S -Zellen	12%	41%	33%	↑	30%	50% / 26%	/
T _H /T _S	4,2	0,9	0,2	0,1	0,5	0,4 / 1,2	/
Zelluläre Immunität	erhalten	erhalten	erhalten	Anergie	Anergie	/	/
Lymphozyten- transformations- test	/	/	/	↓	/	/	/
Anti-LAV/HTLV III	+	+	+	/	+	-	+
IgG	3670 mg%	1510 mg%	3100 mg%	1250 mg%	↑	/	/
IgM	172 mg%	93 mg%	247 mg%	210 mg%	i. Normb.		
IgA	1270 mg%	284 mg%	170 mg%	250 mg%	↑↑	/	/
IgE	/	/	320 U/l	74 mg%	/	/	/
Gamma-Glo- buline	32,3 %	20,5 %	28,1 %	17,4 %	25,0 %	-	29,2 %

8. ZUSAMMENFASSUNG

In der Zusammenfassung soll ein summarischer Abriß des Krankheitsbildes des erworbenen Immundefektsyndroms aus heutiger Sicht vorgelegt werden, sowie eine Diskussion der besonderen Aspekte der in Kapitel beschriebenen und in den Tabellen 30-32 nebeneinandergestellten AIDS-Fällen aus der Dermatologischen Klinik der Universität München.

8.1 AIDS - Das Krankheitsbild aus heutiger Sicht

Epidemiologie

Das Krankheitsbild des erworbenen Immundefektsyndroms - AIDS - wurde erstmals gehäuft in den USA bei männlichen Homosexuellen aus den Metropolen New York, San-Franzisko und Los Angeles beobachtet.

Die neue Krankheit breitete sich in kurzer Zeit epidemieartig von den genannten Küstenmetropolen auf das gesamte Gebiet der USA aus.

Mit etwa dreijähriger Verzögerung wurde auch in Europa eine rasch zunehmende Zahl von AIDS-Erkrankungsfällen gemeldet. Es besteht begründeter Verdacht, daß die Epidemie ihren Ursprung in West- und Zentralafrika hat.

Nach den jüngsten Zahlenangaben wurden in den Vereinigten Staaten bisher 10.000 AIDS-Fälle gemeldet, davon 113 bei Kindern unter 13 Jahren (Stand April 1985)

(62a), in Europa 940 AIDS-Fälle, davon 14 Fälle bei Kindern unter 14 Jahren (Stand März 1985) (62b), in der Bundesrepublik Deutschland 248 AIDS-Fälle, davon zwei Fälle bei Kindern unter einem Jahr (Stand August 1985) (172 a).

Es werden nach wie vor weltweit steigende Zunahmeraten für AIDS-Erkrankungen gemeldet.

Der Krankheitserreger

Es handelt sich bei AIDS um eine neue Infektionskrankheit. Als Erreger wird das erstmals 1983 von Luc Montagnier vom Institute Pasteur in Paris und Robert Gallo vom National Cancer Institute in Bethesda (Maryland, USA) beschriebene, lymphotrope Retrovirus angesehen, das als Lymphadenopathie-assoziiertes Virus-LAV - und als Humanes T-Zell lymphotropes Retrovirus Typ III - HTLV III - bezeichnet wird.

Risikogruppen

In den USA und Europa tritt AIDS nach wie vor zu weit über 70 % bei homosexuellen Männern mit hoher Promiskuität auf. Offenbar waren in diesen Ländern unter den Erstinfizierten vor allem Personen aus der Homosexuellenszene. Durch das teilweise höchst promiskuitive Sexualverhalten dieser Homosexuellen kam es zur raschen Verbreitung von LAV/HTLV III innerhalb dieser Gruppe.

Das Vorliegen eines spezifischen Risikofaktors für AIDS bei Homosexuellen wird heute nicht mehr angenommen. In

Afrika oder auf Haiti ist das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten nahezu ausgeglichen.

In zunehmendem Maße tritt AIDS auch in den USA und Europa bei heterosexuellen Intimpartnern infizierter Personen und bei Neugeborenen infizierter Mütter auf.

Bei Drogenabhängigen kommt es zur Infektion durch gemeinsamen Gebrauch infizierter Injektionsnadeln. Auf Empfänger von Blutkonserven und Hämophile wurde LAV/HTLV III durch Transfusion infizierter Blut- und Plasmaprodukte übertragen.

Übertragungsmodus

In weit über 80 % der Fälle erfolgt die Übertragung von LAV/HTLV III mittels Körpersekreten und Mikroblutungen durch sexuellen Kontakt.

LAV/HTLV III wurde bisher außer im Blut, im Sperma, im Speichel, im Urin, in der Muttermilch und in der Tränenflüssigkeit nachgewiesen.

Als infektiös sind sowohl inapparent infizierte als auch manifest erkrankte Personen in jedem Stadium der Krankheit anzusehen.

Pathogenese

Das Retrovirus LAV/HTLV III befällt hauptsächlich eine Untergruppe der T-Lymphozyten des Immunsystems, die sogenannten T-Helfer-Zellen.

Der Erreger ist wie alle Retroviren in der Lage, mittels der reversen Transkriptase sein RNA-Genom in die komplementäre DNA zu transkribieren, welche in das DNA-Genom der infizierten Zelle als Provirus eingebaut wird.

Die durch einen bisher noch nicht im einzelnen bekannten Aktivierungsschritt einsetzende Vermehrung des Virus führt zur Zerstörung der infizierten T-Helfer-Zellen.

Inkubationszeit

Zwischen der Infektion und dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen kann ein Zeitraum von wenigen Monaten bis zu mehr als fünf Jahren liegen. Die Inkubationszeit ist bei prä- oder perinatal infizierten Neugeborenen wesentlich kürzer als bei Erwachsenen und liegt bei diesen Patienten zwischen einigen Wochen bis einigen Monaten.

Manifestationsindex

Noch keine abschließende Antwort läßt sich momentan auf die Frage geben, mit welchem Prozentsatz mit LAV/HTLV III infizierte Personen tatsächlich an AIDS erkranken. Nach bisherigen Beobachtungen liegt die Zahl der Erkrankten bei 5 bis 20 % der Infizierten. Ein deutlich höherer Manifestationsindex ist allerdings allein schon aufgrund der möglicherweise auch weit über dem bisherigen Beobachtungszeitraum liegenden Inkubationszeiten nicht ausgeschlossen.

Nicht geklärt ist ferner die Frage, ob und in welchem Umfang eine vollständige Elimination des Erregers durch die körpereigene Immunabwehr vorkommt, und welches Ausmaß der Kontakt mit LAV/HTLV III angenommen haben muß, um notwendigerweise eine nachweisbare Infektion zur Folge zu haben oder gar die infizierte Person höchstwahrscheinlich auch erkranken zu lassen.

Die Diagnose der LAV/HTLV III-Infektion

Wenige Wochen, in Einzelfällen auch erst einige Monate nach einer Infektion mit LAV/HTLV III lassen sich im Blut des Infizierten LAV/HTLV III spezifische Antikörper nachweisen.

Als Suchtest wird routinemäßig der enzyme linked immunosorbent assay - ELISA - eingesetzt. Zur Bestätigung positiver Befunde stehen mehrere Verfahren zur Verfügung, der Immunfluoreszenz-Test, der radio-immunoprecipitations assay - RIPA -, und das Immunoblot Verfahren.

Wiederholt konnte festgestellt werden, daß bei Patienten im Finalstadium der Erkrankung Antikörper gegen LAV/HTLV III unter die Nachweisgrenze abgesunken sind.

Es ist möglich, den Erreger aus befallenen T-Helfer-Zellen zu isolieren und auf speziell präparierten Zellkulturen zu züchten. Auch hierbei konnte beobachtet werden, daß bei manchen Patienten, aus deren T-Helfer-Zellen das Virus bereits isoliert wurde, eine Kontrolluntersuchung zu einer späteren Phase der Erkrankung negativ ausfiel. In einem solchen Fall sind möglicherwei-

se die infizierten Lymphozyten in ihrer Masse infolge einer Virämie zerstört worden.

Der direkte Erregernachweis ist routinemäßig nicht durchführbar.

Durchseuchungsrate

Bezüglich der Durchseuchungsrate mit LAV/HTLV III lassen sich bisher nur grobe Schätzungen machen. Einzelne Wissenschaftler halten für die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland eine Durchseuchungsrate mit LAV/HTLV III von 0,5 % für realistisch (Juni 1985).

Die Durchseuchungsrate unter den Homosexuellen liegt im Münchner Raum bei 20 - 30 %, unter den Hämophilen bei über 50 %.

Verlauf

Nach jüngsten Berichten kann es direkt nach einer Infektion mit LAV/HTLV III zum Auftreten flüchtiger Allgemeinsymptome, wie Fieber, akuter Lymphknotenschwellung und einem diskreten Stammexanthem kommen. Diese unspezifischen Symptome werden aber sicherlich in den meisten Fällen nicht registriert oder mißgedeutet.

Während der anschließenden Latenzzeit von einigen Monaten bis mehreren Jahren sind keinerlei klinische Anhaltspunkte für eine stattgefundene LAV/HTLV III-Infektion zu beobachten.

Die erste Phase der sich manifestierenden Erkrankung ist häufig gekennzeichnet durch eine generalisierte Lymphknotenschwellung. Dieses sogenannte Lymphadenopathiesyndrom - LAS - wird nach folgenden Kriterien diagnostiziert:

- Lymphadenopathie über wenigstens drei Monate unter Einbeziehung von zwei oder mehreren extrainguinalen Lymphknotenbereichen.
- Fehlen einer akuten oder chronischen Erkrankung, welche für eine Lymphadenopathie dieser Art ursächlich in Frage kommt.
- Keine Behandlung oder Selbstapplikation von Medikamenten oder Drogen, welche eine Lymphadenopathie verursachen können.
- Der Befund einer reaktiven Hyperplasie im Lymphknoten, falls eine Biopsie vorgenommen wurde.

Das Lymphadenopathie-Syndrom kann über mehrere Monate bestehen, ohne daß Allgemeinsymptome hinzutreten.

Demgegenüber kann es aber auch zum Auftreten von verschiedenen klinischen Symptomen kommen bei fehlender generalisierter Lymphknotenschwellung. Zu diesem Symptomenkreis, der teilweise auch als "AIDS related complex"

- ARC - bezeichnet wird, zählen
- allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, rasche Ermüdbarkeit;
- nächtliche Schweißausbrüche;

- konstant erhöhte Temperaturen, rezidivierende Fieberschübe;
- Diarrhoen;
- ungeklärte Gewichtsabnahme über 10 % des Körpergewichts;
- opportunistische Infektionen, wie orale oder intestinale Candidose, Herpes simplex teils exulcerierend, Zoster, teils rezidivierend, Mollusca contagiosa, Condylomata acuminata, Verrucae vulgares, Impetigo contagiosa.

Die Häufung und Verschlechterung dieser Infektionen und das Hinzutreten weiterer schwerer opportunistischer Infektionen, wie die durch *Pneumocystis carinii* hervorgerufene Pneumonie, andere atypische Pneumonien, Tuberkulose, Kryptokokkose, Kryptosporidiose, Toxoplasmose, generalisierte Cytomegalie-Infektionen, zeigen in Verbindung mit dem sich rapide verschlechternden Allgemeinzustand des Patienten die endgültige schwere Manifestation des erworbenen Immundefektsyndroms an, auch "full blown AIDS" genannt.

Neben den opportunistischen Infektionen kommt es im Rahmen von AIDS in über 30 % der gesamten Erkrankungsfälle, in über 40 % der Fälle bei Homosexuellen zum Auftreten der disseminierten Form des Morbus Kaposi.

Andere maligne Erkrankungen, wie Lymphome, Leukämien und Karzinome sind in Verbindung von AIDS-Fällen beschrieben worden.

Für das manifeste erworbene Immundefektsyndrom gilt

heute weltweit folgende Definition:

"Ein erworbenes Immundefektsyndrom liegt bei nachgewiesener LAV/HTLV III-Infektion bei Patienten vor, bei denen Krankheiten auftreten, persistieren oder rezidivieren, die auf Defekte im zellulären Immunsystem hinweisen und bei denen für diese Immundefekte keine bereits bekannten Ursachen vorliegen."

Diagnostik bei manifester Erkrankung

Hinsichtlich der labordiagnostischen Parameter, welche die Fragen nach dem Stadium der Erkrankung, dem Ausmaß der Schädigung des Immunsystems und Verlauf klären helfen, sei auf Tabelle 25 (Seite 87) und auf Tabelle 32 (Seite 171) verwiesen.

Einen besonderen Aussagewert hat die Untersuchung der Lymphozyten-Subpopulationen und hierbei vor allem die Bestimmung des Anteils der T-Helfer-Zellen und T-Suppressor-Zellen unter den Lymphozyten.

Typischerweise findet sich bei AIDS-Patienten ein deutlich verminderter T_H/T_S -Quotient, dessen Wert bei Gesunden über eins liegt. Die Verminderung dieses Quotienten kann durch eine Vermehrung der T-Suppressor-Zellen bedingt sein, wie es für die frühen Stadien von AIDS typisch ist, oder durch Verminderung der T-Helfer-Zellen.

Das Ausmaß und die Kontinuität der Herabsetzung des T_H/T_S -Quotienten ist als wesentliches Maß für die Schwe-

re der Immunstörung anzusehen. Zu beachten ist allerdings, daß dieser Quotient auch im Verlauf von anderen Virusinfektionen, insbesondere mit Herpes simplex-, Cytomegalie- und Epstein-Barr-Viren unter Normwerte absinkt und über Monate erniedrigt bleiben kann.

Das Verhältnis der T-Helfer-Zellen zu den T-Suppressor-Zellen ist in der Latenzphase nach Infektion mit LAV/HTLV III nicht pathologisch verändert.

Therapie

Bezüglich des Morbus Kaposi stehen als Therapiemöglichkeiten die Excision einzelner Herde, die Laserkoagulation, die Röntgenweichstrahl-Therapie, die Gabe von Interferonen, sowie bei Generalisation die Chemotherapie zur Verfügung.

Nur sehr unbefriedigend ist im allgemeinen die Prognose bei der Behandlung der opportunistischen Infektionen, die mit den üblichen Maßnahmen meist nur temporär zu beherrschen sind, wobei im Endstadium oft zu den ständig rezidivierenden Infektionen weitere schwere Infektionskrankheiten hinzutreten, die sich oft als nicht mehr zu behandeln erweisen.

Eine spezifische Therapie des erworbenen Immundefektsyndroms steht zur Zeit nicht zur Verfügung. Es werden Versuche zur allgemeinen Stärkung des Immunsystems unternommen, etwa durch die Gabe von Interferonen.

Als spezifische Therapeutika werden Hemmstoffe der virustypischen reversen Transskriptase oder der Virus-

proteinsynthese versuchsweise gegeben, deren therapeutischer Einsatz jedoch durch zum Teil erhebliche Nebenwirkungen limitiert ist.

Ob in Zukunft ein Impfstoff gegen LAV/HTLV III zur Verfügung stehen wird, ist noch nicht abzusehen.

Prognose

Die Prognose einer manifesten AIDS-Erkrankung ist infaust. Zwei Jahre nach Diagnosestellung liegt die Letalitätsrate bei etwa 80 %, wobei sich die Prognose mit Auftreten mehrerer opportunistischer Infektionen wesentlich verschlechtert.

Die maximale Überlebenszeit liegt nach bisherigen Beobachtungen bei drei Jahren nach Diagnosestellung.

8.2 Besondere Aspekte von sieben AIDS-Fällen aus der Dermatologischen Klinik der Universität München

Alle an unserer Klinik bis Mai 1985 beobachteten Fälle von AIDS führen zu dem Schluß, daß sexueller Kontakt der wesentliche Übertragungsweg für LAV/HTLV III-Infektionen darstellt.

Sechs der sieben ausschließlich männlichen Patienten gaben an, regelmäßig homosexuelle Kontakte gehabt zu ha-

ben. Bei den zwei heterosexuellen Patienten bestand eine Neigung zu hoch promiskuitivem Verhalten, das auch von drei der fünf Homosexuellen angegeben wurde und indirekt auch in der relativ hohen Anzahl von Geschlechtskrankheiten in den Vorgeschichten zum Ausdruck kommt.

Keiner der Patienten hatte bisher Bluttransfusionen erhalten. Drogenabusus wurde von allen Patienten glaubhaft verneint. Für alle sieben Patienten ist somit eine Infektion mit LAV/HTLV III auf anderem Wege als über sexuelle Kontakte praktisch ausgeschlossen.

Beachtenswert ist, daß in fünf Fällen solitäre Kaposi Sarkom-Knotchen der Haut das erste Anzeichen der beginnenden Erkrankung darstellten, oft Jahre vor Auftreten von Allgemeinsymptomen und opportunistischen Infektionen. Diese Kaposi Sarkom-Herde können wie beschrieben (Fall 1 und 2) über Monate bis Jahre unverändert bleiben, ja sich sogar wieder zurückbilden, bevor es zur Manifestation der disseminierten Form des Morbus Kaposi und zum Auftreten opportunistischer Infektionen kommt.

Klinisch objektivierbare Allgemeinsymptome wie nächtliche Schweißausbrüche, Fieber, Gewichtsverlust und Diarrhoen, fehlten oft in der Phase von Pre-AIDS. Die Patienten gaben jedoch häufig an, sich allgemein unwohl zu fühlen und vermindert leistungsfähig zu sein.

Es ergibt sich auch für die oft frühzeitig bereits auftretenden Infektionen der Haut und Schleimhäute eine besondere Bedeutung für die Diagnose eines beginnenden erworbenen Immundefektsyndroms.

Nicht nur der fast immer bei AIDS zu beobachtende, teils exulcerierende Herpes simplex labialis und genitalis und die oralen und gastrointestinalen Candidosen, sondern auch Mollusa contagiosa, Condylomata acuminata, Impetigo contagiosa, vulgäre Pyodermien und andere infektiöse Erkrankungen der Haut sollten heute Anlaß sein, nach entsprechenden anamnestischen Anhaltspunkten zu fragen und eine Infektion mit LAV/HTLV III auszuschließen.

Die Untersuchung auf LAV/HTLV III-Antikörper im Serum ist heute der erste und wesentliche Schritt zur Diagnose. Man kann davon ausgehen, daß sich bei 100 % der Infizierten nach einer Latenz von bis zu sechs Wochen in allen Phasen der Infektion mit Ausnahme des Finalstadiums Antikörper gegen LAV/HTLV III nachweisen lassen.

Die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen und der daraus resultierende T_H/T_S -Quotient lassen in Grenzen eine Aussage über den Schweregrad der vorliegenden Immunstörung zu (Fall 1,2,4 und 5). Jedoch zeigte sich in Fall 3, daß auch bei stark von der Norm abweichenden Werten bei der Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen die Erkrankung selbst sich noch in einer relativ milden Verlaufsphase befinden kann.

Umgekehrt ergab sich in Fall 6, daß mit einer deutlichen Normalisierung der Lymphozytensubpopulationsbefunde keineswegs eine Besserung der klinischen Befunde einhergehen muß.

Besser mit dem klinischen Bild korrespondierten die Ergebnisse der Bestimmung der zellulären Immunität. Wäh-

rend bei den drei relativ beschwerdefreien Patienten (Fall 1,2 und 3) im Stadium des Lymphadenopathie-Syndroms der Intracutantest mit verschiedenen Antigenen positive Ergebnisse brachte, bestand bei den schwer erkrankten Patienten (Fall 4 und 5) eine komplette Anergie.

Die Störung des B-Zell-Systems bei AIDS ist im wesentlichen charakterisiert durch eine gesteigerte polyklonale Aktivität der häufig vermehrten B-Lymphozyten mit daraus resultierender Erhöhung der Immunglobulinkonzentrationen insbesondere der Gruppen IgG und IgA (siehe 4.1).

Dieses von mehreren Autoren beschriebene Phänomen fand auch bei den hier dargestellten Fällen unabhängig vom Krankheitsstadium seine Bestätigung. Erhöhte IgG-Konzentrationen wurden bei vier Patienten festgestellt (Fall 1,2,3 und 5), die IgA-Konzentration war in zwei Fällen deutlich erhöht (Fall 1 und 5). Die IgM-Konzentrationen lagen bei allen Patienten im Normbereich.

Der Anteil der B-Lymphozyten an den Lymphozyten insgesamt war in zwei Fällen erhöht (Fall 3 und 5).

Unter den weniger spezifischen Laborbefunden ist vor allem die Bestimmung Leukozyten- und Lymphozytenzahl im Differential-Blutbild relativ aussagekräftig.

Während bei den Patienten mit Lymphadenopathiesyndrom und geringen klinischen Beschwerden (Fall 1,2 und 3) die Leukozytenzahl eher erhöht war, bei gleichzeitig erhöhtem Lymphozyten-Anteil, war hingegen bei zwei der klinisch schwerer erkrankten Patienten (Fall 4 und 7)

die Leukozytenzahl vermindert, bei ebenfalls erniedrigtem Lymphozyten-Anteil.

Die BKS war mit einer Ausnahme - Fall 2: normale BKS bei Kaposi Sarkom mit Lymphadenopathie - mittelgradig bis stark erhöht.

In vier Fällen (Fall 1,3,4 und 7) ergab sich in der Elektrophorese eine deutliche Erhöhung der Gamma-Globulin-Fraktion bei normalem Gesamteiweißgehalt im Serum.

Nach dem Auftreten der ersten subjektiv wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren Erkrankungszeichen blieb das Krankheitsbild in vier der sieben Fälle über 18 Monate bis drei Jahre relativ stabil ohne wesentliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Fall 1,2,3 und 4). Drei Patienten (Fall 1,2 und 3) sind bis heute klinisch weitgehend beschwerdefrei.

Bei einem Patient (Fall 4) kam es 17 Monate nach Auftreten der ersten Kaposi-Sarkom-Herde an der Haut zu einer massiven Verschlechterung des Krankheitsbildes mit allen Zeichen des manifesten AIDS.

Die Phase zwischen Auftritt der ersten Krankheitszeichen und "full blown AIDS" ist gekennzeichnet durch das typische Lymphadenopathiesyndrom mit dem Bild einer unspezifischen Lymphadenitis im histologischen Präparat.

Außerdem wurden bei allen Patienten während dieser Phase neben begrenzten mucocutanen Infektionen, die sich unter entsprechender Behandlung weitgehend beherrschen ließen,

erste, einzeln stehende oder locker disseminierte Kaposi Sarkom-Herde beobachtet, die keine oder nur geringe Ausbreitungstendenz zeigten.

Durch Excision der Herde sowie durch zusätzliche Laserkoagulationstherapie, die Gabe von niedrig dosierten alpha 2-Interferon oder durch Röntgenweichstrahl-Therapie in Kombination mit der Gabe von VP16 ließen sich zeitlich begrenzt partielle bis komplette Remissionen der Kaposi-Sarkome erzielen.

Der Befall innerer Organe durch Morbus Kaposi wurde postmortal bei einem Patienten festgestellt (Fall 4: Manifestation des Morbus Kaposi in beiden Lungen).

Bei vier der sieben Patienten (Fall 4,5,6 und 7) ging die Erkrankung über in das Stadium des schweren, voll entwickelten erworbenen Immundefektsyndroms. In Fall 5,6 und 7 hatte sich das Finalstadium bereits wenige Monate nach Auftreten der ersten Symptome manifestiert.

Von Beginn des "ful blown AIDS" bis zum Tod der Patienten lag eine Zeitspanne von 2 bis 12 Monaten.

Trotz der Hoffnung auf einen möglicherweise in näherer Zukunft zur Verfügung stehenden Impfstoff gegen LAV/HTLV III ist schlußfolgernd festzustellen, daß es derzeit keine Therapie gegen AIDS gibt.

Alle unsere epidemiologischen und klinischen Beobachtungen führen zu dem Ergebnis, daß es sich bei dem Syndrom der erworbenen Immundefizienz um eine neue durch Sexualkontakte sich ausbreitende Infektionskrank-

heit handelt, deren seuchenhygienische Bedeutung trotz noch ineffizienter therapeutischer Möglichkeiten alle verantwortlichen Ärzte sowie Exekutiv- und Legislativ-Organe veranlassen sollte, Maßnahmen zur Begrenzung dieser sexuell übertragbaren Erkrankung zu ergreifen, und die Gewinnung weiterer Erkenntnisse bezüglich der Ausbreitung und des Infektionsmodus zu ermöglichen.

ANHANG

Figure 1. Complete DNA Sequence of Viral Genome (LAV 1a)

Each nucleotide was sequenced on average 53 times. 85% of the sequence was determined on both strands and the remainder was sequenced at least twice from independent clones. The base composition is T 22.2%, C 17.6%, A 35.8%, G 24.2%, G + C 42%. The dinucleotide CpG is greatly under-represented (0.9%) as is common among eukaryotic sequences (Bird, 1980).

Die Nukleotidsequenz von HTLV III:

Bibliographie Nr. 248

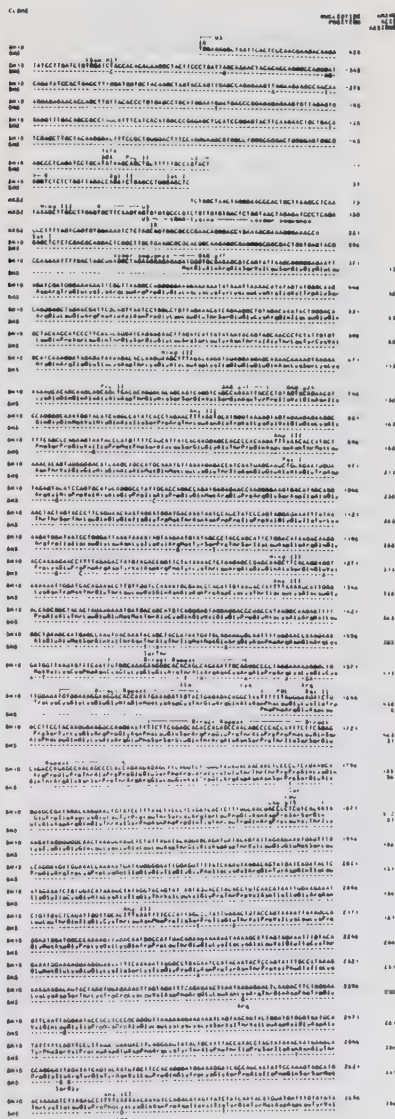


Figure 1. Nucleotide sequence of HTLV-III. The complete nucleotide sequence of clone BH10 is shown together with the predicted amino acid sequence of the four largest open reading frames. The position of sequences encoding gag protein p17. The N-terminus of gag p24 and the C-terminus of gag p15 (which overlaps with the N-terminus of the pol protein) are indicated. The open reading frames for pol, *sur* and *env* loci are indicated. The sequence of the remaining 182 bp of the HTLV-III provirus not present in clone BH10 (including a portion of R, U5, the tRNA primer binding site and a portion of the leader sequence) was derived from clone HBX2. The boundaries of R, U5 and U3, the positions of the polyurine tract, inverted repeated sequences (IR) and the transcriptional initiation (TATA) and termination (AATAA) signals are shown. The sequences of BH8 and BH5 are illustrated also; nucleotide and predicted amino acid differences compared with BH10 are listed and dashes are shown for identical sequences. Restriction enzyme sites are listed above the nucleotide sequence and sites present in clone BH8 but not BH10 are in parentheses. Deletions are also noted (|) at nucleotides 251, 254, 5,671 and 6,987,7,001. The nucleotide positions (to the right of each line) start with the transcriptional initiation site and end with the viral RNA transcriptional termination site. The amino acid residues are numbered (to the right of each line) for the four largest open reading frames starting after the preceding termination codon in each case except *gag* which is enumerated from the first methionine codon. A proposed peptide cleavage site (the first methionine asparagine linked glycosylate sites 277, 278, 279) is shown (†) for the *env* loci open reading frame. The sequences in the LTR derived from clones BH8 and BH10 listed in the beginning of the figure are identical to the 3' portion of each clone and are assumed to be identical to those present in the 5' LTR of the integrated copies of these viral genomes. Clone HBX2 was derived from a recombinant phage library of XbaI-digested DNA from HTLV-III-infected H9 cells cloned in AJ1 (ref. 53). Clones BH10, BH8 and BH5 were derived from a library of SmaI-digested DNA from the HTLV supernatant fraction of HTLV-III-infected H9 cells cloned in λ gtWes AB (ref. 27). Both libraries were screened with a cDNA probe synthesized from virion RNA using oligodT as a primer²⁸. Clones BH8, BH15 and a portion of HBX2 were sequenced as described previously⁹¹. Clone BH10 was sequenced by the method of Sanger⁹² modified by the use of oligonucleotides complementary to the M13 start sequence as primers and using Klenow fragments of DNA polymerase I or reverse transcriptase as the polymerase.

Clones BH8, BH5 and a portion of HXB2 were sequenced as described previously⁹¹. Clone BH10 was sequenced by the method of Sanger⁹² modified by the use of oligonucleotides complementary to the M13 insert sequence as primers and using Klenow fragment of DNA polymerase I or reverse transcriptase as the polymerase.

[illegible]

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) The Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) -
 a multidisciplinary enigma (clinical conference). *West.J.Med.* 140/1 (1984) 66-81.

- (2) Allen J.R.: Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the United States. *Semin. Oncol.* 11 (1984) 4-11.

- (3) Ammann A.J., Abrams D., Conant M., Chudwin, D.,
 Cowan M., Volberding P., Lewis B., Casavant C.: Acquired immune dysfunction in homosexual men: immunologic profiles. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 27 (1983) 315-25.

- (4) Ammann A.J., Schiffman G., Abrams D., Volberding P., Ziegler J., Conant M.: B-cell immunodeficiency in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 251 (1984) 1447-9.

- (5) Anderson D.J., Tarter T.H.: Immunosuppressive effects of mouse seminal plasma components in vivo and in vitro. *J. Immunol.* 128 (1982) 535-9.

- (6) Andreani T., Modigliani R., Le Charpentier Y., Gallian A., Brouet J.C., Lianca M., Lachance J.R., Messing B., Vernisse B.: Acquired immunodeficiency with intestinal Cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. *Lancet* I (1983) 1187-91.

- (7) Anthony C.W., Koneman E.W.: Visceral Kaposi's sarcoma. *Arch. Pathol.* 70 (1960) 740-6.

- (8) Askonas B.A., Corsini A.C., Clayton C.E., Ogilvie B.M.: Functional depletion of T- and B-memory cells and other lymphoid cell suppopulations during trypanosomiasis. *Immunologie* 36 (1979) 313-21.

- (9) Auerbach D.M., Darrow W.W., Jaffe H.W., Curran J.W.: Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome: patients linked by sexual contact. *Am. J. Med.* 76 (1984) 487-92.

- (10) Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F., Nugeyre M.T., Chamaret S., Gruest J., Dau-guet C., Axler-Blin C., Vezinet-Brun F., Rouzioux C., Rozemaum W., Montagnier L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (1983) 868-71.

- (11) Baumann U.A., Anabitar M.: Zellulärer Immun-defekt und Polylymphadenopathie bei männ-lichen Sexualpartnern einer an erworbenem Immundefekt (AIDS) verstorbenen Frau. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 114 (1984) 415-8.

- (12) Behan W.M., Burt A.D.: HTLV-III seropositivity in AIDS. *Lancet* I (1984) 1292.

- (13) Belsito D.V., Sanchez M.R., Baer R.L., Valen-tine F., Thorbecke G.J.: Reduced Langerhans' cell Ia antigen and ATPase activity in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *N.Engl. J. Med.* 310 (1984) 1279-82.

- (14) Berkman S.A.: Infectious complications of blood transfusions. *Semin. Oncol.* 11 (1984) 68-76.
- (15) Biggar R.J., Taylor P.H., Goldstein A.L., Melbye M., Ebbesen P., Mann D.L., Strong D.M.: Thymosin alpha 1 levels and helper/suppressor ratios in homosexual men. *N.Engl. J. Med.* 309 (1983) 49.
- (16) Bishop J.M.: Retroviruses. *Annu. Rev. Biochem.* 47 (1978) 35-88.
- (17) Du Bois R.M., Branthwaite M.A., Hikhail J.R., Batten J.C.: Primary *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus infections. *Lancet* II (1981) 1339.
- (18) Boldogh I., Beth E., Huang E.-S., Kyalwazi S.K., Giraldo G.: Kaposi's sarcoma. IV. Detection of CMV DNA, CMV RNA and CMNA in tumor biopsies. *Int. J. Cancer* 28 (1981) 469-74
- (19) Born M., von der Helm K., Deinhardt F.: Presence of viral antibodies to the human lymphoma-leukemia virus in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (1984) 77-8.
- (20) Borton L.K., Wintroub B.U.W.: Disseminated cryptococcosis presenting as herpetiform lesions in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 10 (1984) 387-90.

- (21) Brady E.M., Margolis M.L., Korzenowski O.M.:
Pulmonary cryptosporidiosis in acquired
immune deficiency syndrome. JAMA 252 (1984)
89-90.

- (22) Braun-Falco O., Schmoeckel C., Hübner G.:
Zur Histogenese des Sarcoma idiopathicum
multiplex haemorrhagicum (Morbus Kaposi).
Eine histochemische und elektronenmikros-
kopische Studie. Virchows Arch. (A) 369
(1976) 215-27.

- (23) Braun-Falco O., Ring J., Rieber P., Riethmüller
G.: Erworbenes Immundefekt-Syndrom (AIDS).
Kasuistik und Diagnostik. MMW 125 (1983)
1135-9.

- (24) Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H.: Derma-
tologie und Venerologie. 3. neubearb. Aufl.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New
York, Tokio 1984.

- (25) British Co-operative clinical group: Homosexuali-
ty and venereal disease in the United King-
dom. Br. J. Venerol. Dis. 56 (1980) 6-11.

- (26) Brun-Vezinet F., Rouzioux C., Barre-Sinoussi F.,
Klatzmann D., Saimot A.G., Rozenbaum W.,
Christol D., Gluckmann J.C., Montagnier L.,
Chermann J.C.: Detection of IgG antibodies
to lymphadenopathie-associated virus in
patients with AIDS or lymphadenopathie
syndrome. Lancet I (1984) 1253-6.

- (27) Brunet J.B., Bouvet E., Leibowitch J., Chaperon J., Mayaud C., Gluckman J.C., Picard O., Kernbaum S., Revuz J., Klatzmann D., Rozenbaum W., Lachiver D., Villalonga J., Wesselsberg C.: Acquired immunodeficiency syndrome in France. *Lancet* I (1983) 700-1.
- (28) Brunet J.B.: Acquired immune deficiency syndrome in France. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (1984) 66.
- (29) Brynes R.K., Chan W.C., Spira T.J., Ewing E.P., Chandler F.W.: Value of lymph node biopsy in unexplained lymphadenopathie in homosexual men. *JAMA* 250 (1983) 1313-7.
- (30) Budiansky S.: AIDS control. Problems of new blood test. *Nature* 309 (1984) 106.
- (31) Buimovici-Klein E., Lange M., Klein R.J., Cooper L.Z., Grieco M.H.: Is presence of interferon predictive for AIDS? *Lancet* II (1983) 344.
- (32) Bygbjerg I.C.: AIDS in a danish surgeon (Zaire, 1976). *Lancet* I (1983) 925.
- (33) Carney W.P., Rubin R.H., Hoffman R.A., Hansen W.P., Healey K., Hirsch M.S.: Analysis of T-lymphocyte subsets in cytomegalovirus mononucleosis. *J. Immunol.* 126 (1981) 2114-6.
- (34) CDC: Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 30 (1981) 250-2.

- (35) CDC: Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 30 (1981) 305-8.
- (36) CDC: Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. N. Engl. J. Med. 306 (1982) 248-52.
- (37) CDC: Persistent, generalized lymphadenopathie among homosexual males. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 249-51.
- (38) CDC: Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons - United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 294-301.
- (39) CDC: A cluster of Kaposi's sarcoma and pneumocystis carinii pneumonie among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 305-7.
- (40) CDC: Opportunistic Infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 353-61.
- (41) CDC: Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 365-7.

- (42) CDC: Hepatitis B virus vaccine safety: report on an inter-agency group. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 465-7.
- (43) CDC: Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 507-14.
- (44) CDC: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS): precautions for clinical and laboratory staffs. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 577-80.
- (45) CDC: Cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 589-92.
- (46) CDC: Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 644-52.
- (47) CDC: Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 652-5.
- (48) CDC: Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants - New York, New Jersey, California. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1982) 665-7.
- (49) CDC: Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency

syndrome (AIDS) - New York. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1983) 697-99.

- (50) CDC: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in prison inmates - New York, New Jersey. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 31 (1983) 700-1.
- (51) CDC: Prevention of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Report of inter-agency recommendations. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 32 (1983) 101-3.
- (52) CDC: An evaluation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) reported in health-care personnel. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 32 (1983) 358-60.
- (53) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 32 (1983) 390-1.
- (54) CDC: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Precautions for health-care workers and allied professionals. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 32 (1983) 450-1.
- (55) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 32 (1984) 688-91.
- (56) CDC: Severe neutropenia during pentamidine treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in

patients with acquired immunodeficiency syndrome - New York City. Morb. Mortal. Wkly Rep. 33 (1984) 65-7.

- (57) CDC: Update: Treatment of cryptosporidiosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Morb.Mortal.Wkly.Rep. 33 (1984) 117-9.
- (58) CDC: Prospective evaluation of health-care workers exposed via parenteral or mucous-membrane routes to blood and body fluids of patients with acquired immunodeficiency syndrome. Morb.Mortal.Wkly.Rep. 33 (1984) 181-2.
- (59) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 33 (1984) 337-9.
- (60) CDC: Antibodies to a retrovirus etiologically associates with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in populations with increased incidences of the syndrome. Morb.Mortal. Wkly.Rep. 33 (1984) 377-9.
- (61) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States. Morb.Mortal.Wkly. Rep. 33 (1984) 661-4.
- (62) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome - Europe. Morb.Mortal.Wkly.Rep. 34 (1985) 147-56.
- (62a) CDC: Update: Acquired immunodeficiency syndrome - United States. Morb.Mortal.Wkly.Rep. 34 (1985) 245-8.
- (62b) CDC: Update: Acquired Immunodeficiency syndrome - Europe. Morb.Mortal.Wkly.Rep. 34 (1985) 471-6.

- (62c) CDC: Recommendations for preventing possible transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus from tears. *Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 34 (1985) 533-4.
- (63) Cheeseman S.H., Sullivan J.L., Brettler D.B., Levine P.H.: Analysis of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody responses in treated hemophiliacs. Implications for the study of acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 252 (1984) 83-5.
- (64) Ciobanu N., Adreeff M., Safai B., Koziner B., Mertelsmann R.: Lymphoblastic neoplasia in a homosexual patient with Kaposi's sarcoma. *Ann. Intern. Med.* 98 (1973) 151-5.
- (65) Clauvel J.P., Couderc J.L., Tricot G., Rabian C., D'Agay M.F., Brouet J.C.: Persistent lymphadenopathy in patients at risk of contracting acquired immune deficiency syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (1984) 72.
- (66) Clayton C.E.: Immunosuppression in trypanosomiasis and malaria. In: *The role of the spleen in the immunologie of parasitic diseases. Tropical Diseases Research Series 1* (1979) 97-115.
- (67) Clumeck N., Mascart-Lemone F., De Maubeuge J., Brenez D., Marcelis L.: Acquired immune deficiency syndrome in black Africans. *Lancet* I (1983) 642.
- (68) Clumeck N., Sonnet J., Taelman H., Mascart-Lemone F., De Bruyere M., Vandepierre P., Dasnoy J., Marcelis L., Lamy M., Jonas C., Eyckmans

- L., Noel H., Vanhaeverbreek M., Butzler J.P.: Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N. Engl. J. Med.* 310 (1984) 492-7.
- (69) Clumeck N.: Acquired immune deficiency syndrome in Belgium. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (1984) 59-60.
- (70) Coester C.-H., Süttgen G.: Homosexualität und sexuell übertragbare Erkrankungen, einschließlich des erworbenen Immundefizienz-Syndroms. *Internist* 24 (1983) 334-45.
- (71) Cohen J.: AIDS - a review. *Br. J. Hosp. Med.* 31 (1984) 250-4.
- (72) Cohen, B.A., Pomeranz S., Rabinowitz J.G., Rosen M.J., Train J.S., Norton K.I., Mendelson D.S.: Pulmonary complications of AIDS: radiologic features. *AJR* 143 (1984) 115-22.
- (73) Conant M.A., Volberding P., Fletcher V., Lozada F.I., Silverman S.jr.: Squamous cell carcinoma in sexual partner of Kaposi's sarcoma patient. *Lancet* I (1982) 286.
- (74) Conte J.E.jr., Hadley W.K., Sande M.: Infection control guidelines for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *N. Engl. J. Med.* 309 (1983) 740-4.
- (75) Corcy L., Holmes K.K.: Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. *N. Engl. J. Med.* 302 (1980) 435-8.

- (76) Cowan M.J., Hellman D., Chudwin D., Wara D.W., Chang R.S., Ammann A.J.: Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 73 (1984) 382-6.
- (77) Curran J.W., Lawrence D.N., Jaffe H., Kaplan J.E., Zyla L.D., Chamberland M., Weinstein R., Kung-Jung Lui, Schönberger L.B., Spira T.J., Alexander J., Swinger G., Ammann A., Solomon S., Auerbach D., Mildvan D., Stoneburner R., Jason J.M., Haverkos H.W., Evatt B.L.: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N. Engl. J. Med.* 310 (1984) 69-75.
- (78) Current W.L., Reese N.C., Ernst J.V., Bailey W.S., Heyman M.B., Weinstein W.M.: Human cryptosporidiosis in immuno-competent and immuno-deficient persons: studies of an outbreak and experimental transmission. *N. Engl. J. Med.* 308 (1983) 1252-7.
- (79) Dardenne M., Bach J.F., Necker H., Safai B.: Low serum thymic hormone levels in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.* 309 (1983) 48-9.
- (80) Darrow W.W., Barrett D., Jay K., Young A.: The gay report on sexually transmitted diseases. *Am. J. Publ. Health.* 71 (1981) 1004-11.
- (81) Deinhardt F., Habermehl K.-O., Maas G., Thomssen R., Gerlich W., Brede H.D.: Hepatitis B-Impfung und AIDS. *DMW* 108 (1983) 1373-6.

- (82) Desforbes J.F.: AIDS and preventive treatment in hemophilia. N.Engl.J.Med. 308 (1983) 94-5.
- (83) Detels R., Fahey J.L., Schwartz K., Greene R.S., Visscher B.R., Gottlieb M.S.: Relation between sexual practices and T-cell subsets in homosexually active men. Lancet I (1983) 609-11.
- (84) Dienstag J.L., Ryan D.M.: Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunization? Am.J.Epidemiol. 115 (1982) 26-39.
- (85) Doll D.C., List A.F.: Burkitt's lymphoma in a homosexual. Lancet I (1982) 1026-7.
- (86) McDonald M.I., Hamilton J.D., Durack D.T.: Hepatitis B surface antigen could harbour the infective agent of AIDS. Lancet II (1983) 882-4.
- (87) Downing R.G., Eglin R.P., Bayley A.C.: African Kaposi's sarcoma and AIDS. Lancet I (1984) 478-80.
- (88) Dozier N., Ballentine R., Adams S.C., Okafor K.C.: Acquired immune deficiency syndrome and the management of associated opportunistic infections. Drug Intell. Clin.Pharm. 17 (1983) 798-807.

- (89) Drew W.L., Mintz L., Miner R.L., Sands M., Ketterer B.: Prevalence of cytomegalovirus infection in homosexual men. *J.Infec.Dis.* 143 (1981) 188-92.
- (90) Drew W.L., Miner R.C., Ziegler J.L., Gullett J.H., Abrams D.J., Conant M.A., Huang E.S., Groundwater J.R., Volberding P., Mintz L.: Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men. *Lancet* II (1982) 125-7.
- (91) Ebbesen P., Biggar R.J., Melbye M.: AIDS in Europe. *Br.Med.J.* 287 (1983) 1324-6.
- (92) Ebert E.C., Cassens B., Stoll D., Lipshutz W.H., Hauptman S.P.: Interleukin-2 corrects the immunoregulatory cell defect in acquired immunodeficiency syndrome. *Clin.Res.* 31 (1983) 311 A.
- (93) Edwards D., Harper P.G., Pain A.K., Welch J., Barbatis C., Mallinson C.: Kaposi's sarcoma associated with AIDS in a woman from Uganda. *Lancet* I (1984) 631-2.
- (94) Elie R., Laroche A.C., Arnoux E., Guarin J.-M., Pierre G., Malebranche R., Seemayer T.A., Dupuy J.-M., Russo P., Lapp W.S.: Thymic dysplasia in acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl.J.Med.* 308 (1983) 841-2.

- (95) Essex M., McLane M.F., Lee T.H., Falk L., Howe C.W.S., Mullins J.I., Cabrdilla C., Francis D.P.: Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leucemia virus in patients with AIDS. *Science* 220 (1983) 859-62.
- (96) Evatt B.L., Ramsey R.B., Lawrence D.N., Zyla L.D., Gurran J.W.: The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia. *Ann.Intern.Med.* 100 (1984) 499-504.
- (97) McEvoy M.: Acquired immune deficiency syndrome in the United Kingdom. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 63-4.
- (98) Eyster M.E., Goedert J.J., Poon M.-C., Preble O.T.: Acidlabile alpha interferon. A possible preclinical marker for the acquired immunodeficiency syndrome in hemophilia. *N.Engl. J.Med.* 309 (1983) 583-6.
- (99) Fahey J.L., Gottlieb M., Prince H., Detels R.: Immune disorders underlying the impaired immune surveillance of acquired immune deficiency syndromes with opportunistic infection and Kaposi's sarcoma. *Clin.Res.* 31 (1983) 539 A.
- (100) Fahey J.L., Detels R., Gottlieb M.: Immune-cell augmentation (with altered T-subset ratio) is common in healthy homosexual men. *N.Engl.J.Med.* 308 (1983) 842-3.

- (101) Fauci A.S.: The syndrome of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections: an epidemiologically restricted disorder of immunoregulation. *Ann.Intern.Med.* 96 (1982) 777-9.
- (102) Fauci A.S., Macher A.M., Longo D.L., Lane H.C., Rook A.H., Masur H., Gelmann E.P.: Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations. *Ann.Intern.Med.* 100 (1984) 92-106.
- (103) Feorino P.M., Kalyanaraman V.S., Haverkos H.W., Cabradilla C.D., Warfield D.T., Jaffe H.W., Harrison A.K., Gottlieb M.S., Goldfinger D., Chermann J.C., Barre-Sinoussi F., Spira T.T., McDougal J.S., Curran J.W., Montagnier L., Murphey F.A., Francis D.P.: Lymphadenopathy associated virus infection of a blood donor-recipient with acquired immunodeficiency syndrome. *Science* 225 (1984) 69-72.
- (104) Fenoglio C.M., Oster M.W., Gerfo P.L., Reynolds T., Edelson R., Patterson J.A.K., Madeiros E., McDougall J.K.: Kaposi's sarcoma following chemotherapy for testicular cancer in a homosexual man: demonstration of cytomegalovirus RNA in sarcoma cells. *Hum.Pathol.* 13 (1982) 955-9.
- (105) Fernandez R., Mouradian J., Metroka C., Davis J.: The prognostic value of histopathology in persistent generalized lymphadenopathy in

homosexual men. N.Engl.J.Med.309 (1983)
185-6.

- (106) Fiedman A.H., Freeman W.R., Orellana J., Kraus-
har M.F., Cogan D.G., Macher A.M.:
Culture-proven CMV retinitis in homosexual
males. Lancet I (1982) 958.

- (107) Follansbee S.E., Busch D.F., Wofsy C.B., Cole-
man D.L., Gullet J., Aurigemma G.P., Ross
T., Madley W.K., Drew L.: An outbreak of
Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual
man. Ann.Intern.Med. 96 (1982) 705-13.

- (108) Francioli P., Clement F., Glauser M.P.:
Beta-2 microglobulin: a sensitive non-speci-
fic marker of acquired immune deficiency
syndrome. Eur.J.Clin.Microbiol. 3 (1984)
68-9.

- (109) Frank E., Landesman S.H., Vieira J., Fitzgerald
P., Lopez C.: Diminished in-vitro production
of interferon - alpha in Haitians with
acquired immune deficiency syndrome. Clin.
Res. 31 (1983) 369 A.

- (110) Frank D., Raicht R.F.: Intestinal perforation
associated with cytomegalovirus infection
in patients with acquired immune deficiency
syndrome. Am.J.Gastroenterol. 79 (1984)
201-5.

- (111) Friedman-Kien A.E., Laubenstein L.J., Rubinstein P., Buimovici-Klein E., Marmor M., Stahl R., Spigland I., Kwang Soo Kim, Zolla-Pazner S.: Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 96 (1982) 693-99.

- (112) Fuchs D., Hausen A., Reibnegger G., Reissigl H., Schonitzer D., Spira T., Wachter H.: Urinary neopterin in the diagnosis of the acquired immune deficiency syndrome. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 70-1.

- (113) Gallo R.C., Wong-Staal F.: Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas and as tools for elucidating the molecular mechanism of leukemogenesis. *Blood* 60 (1982) 545-57.

- (114) Gallo R.C., Sarin P.S., Belmann E.P., Robert-Guroff M., Richardson E., Kalyanaraman V.S., Mann D., Sidhu G.D., Stahl R.E., Zolla-Pazner S., Leibowitch J., Popovic M.: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (1983) 865-7.

- (115) Gallo R.C., Salahuddin S.Z., Popovic M., Shearer G.M., Kaplan M., Haynes B.F., Palker T.J., Redfield R., Oleske J., Safai B., White G., Foster P., Markham P.D.: Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224 (1984) 500-3.

- (116) Gallo R.C., Sarin P.S., Blattner W.A., Wang-Staal F., Popovic M.: T cell malignancies and human T cell leukemia virus. *Semin. Oncol.* 11 (1984) 12-7.
- (117) Gallo R.: Persönliche Mitteilung (1984).
- (118) Gange R.W., Jones E.W.: Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: an appraisal. *Clin.Exp.Dermatol.* 3 (1978) 135-46.
- (119) Gelmann E.P., Popovic M., Blayney D., Masus H., Sidhu G., Stahl R., Gallo R.C.: Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus, in two patients with AIDS. *Science* 220 (1983) 862-5.
- (120) Gerstoft J., Malchow-Møller A., Bygbjerg I., Dickmeiss E., Enk C., Hahlberg P., Haahr S., Jacobsen M., Jensen K., Mejer J., Nielsen J.O., Thomsen H.K., Söndergaard J., Lorenzen I.: Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Brit. Med. J.* 285 (1982) 17-9.
- (121) Gesenhues S.: Erstes europäisches AIDS-Symposium. *Z.Allg.Med.* 60 (1984) 82-3.
- (122) Geursen R.G.: AIDS: Syndrom der erworbenen Immundefizienz. Die gelten Hefte 23 (1983) 1-7.
- (123) Ginzburg H.M.: Intravenous drug users and the acquired immune deficiency syndrome. *Public Health Rep.* 99 (1984) 206-12.

- (124) DiGiovanna J.J., Safai B.: Kaposi's sarcoma. Retrospective study of 90 cases with particular emphasis on the familial occurrence, ethnic background and prevalence of other diseases. *Am.J.Med.* 71 (1981) 779-83.
- (125) Giraldo G., Beth E., Haguenu F.: Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions. *J.Nat.Cancer Inst.* 49 (1972) 1509-26.
- (126) Giraldo G., Beth E., Kourilsky F.M., Henle W., Henle G., Mike V., Huraux J.M., Andersen H.K., Gharbi M.R., Kyalwazi S.K., Puissant A.: Antibody patterns to herpesviruses in Kaposi's sarcoma: serological association of European Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus. *Int. J. Cancer* 15 (1975) 839-48.
- (127) Giraldo G., Beth E., Henle W., Henle G., Mike V., Safai B., Huraux J.M., McHardy J., De-The G.: Antibody patterns to herpesviruses in Kaposi's sarcoma. II. Serological association of American Kaposi's sarcoma with cytomegalovirus. *Int.J.Cancer* 22 (1978) 126-31.
- (128) Giraldo G., Beth E.: Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus III: CMV DNA and CMV early antigens in Kaposi's sarcoma. *Int.J.Cancer* 26 (1980) 23-5.
- (129) Glauser M.P., Francoli P.: Clinical and epidemiological survey of acquired immune deficiency syndrome in Europe. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 55-8.

- (130) Goedert J.J., Neuland C.Y., Wallen W.C., Greene M.H., Mann D.L., Murray C., Strong D.M., Fraumeni J.F., Blattner W.A.: Amyl nitrite may alter T-lymphocytes in homosexual men. *Lancet* I (1982) 412-6.
- (131) Goldmeier D.: Proctitis and herpes simplex virus in homosexual men. *Br.J.Venerol.Dis.* 56 (1980) 111-4.
- (132) Goldsmith J.C., Moseley P.L., Monick M., Brady M., Hunninghak, G.W.: T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia. *Ann.Intern.Med.* 98 (1983) 294-6.
- (133) Goldstein A.L., Low T.L., NeAdoo M., McClure J., Thurman G.B., Rossio J., Lai C.-Y., Chang D., Wang S.-S., Harvey C., Ramel A.H., Meienhofer J.: Thymosin α 1: isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide. *Proc.Natl.Acad. Sci.USA* 74 (1977) 725-29.
- (134) Goode E., Troiden R.: Amyl nitrite use among homosexual men. *Am.J.Psychiatry* 136 (1979) 1067-9.
- (135) Gordin F.M., Simon G.L., Wofsy C.B., Mills J.: Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann.Intern.Med.* 100 (1984) 495-9.

- (136) Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., Weissmann J.D., Peng Thim Fan, Wolf R.A., Saxon A.: *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N.Engl. J. Med.* 305 (1981) 1425-31.

- (137) Gottlieb M.S., Groopman J.E., Weinstein W.M., Fahey J.L., Detels R.: UCLA Conference: The acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 99 (1983) 208-20.

- (138) Gottlieb M.S.: Nonneoplastic AIDS syndromes. *Semin. Oncol.* 11 (1984) 40-6.

- (139) Greene J.B., Sidhu G.S., Lewin S., Levine J.F., Masur H., Simberkoff M.S., Nicholas P., Good R.C., Zolla-Pazner S.B., Pollock A.A., Tapper M.L., Holzman R.S.: *Mycobacterium avium-intracellulare*: a cause of disseminated lifethreatening infection in homosexuals and drug abusers. *Ann. Intern. Med.* 97 (1982) 539-46.

- (140) Groopman J.E., Salahuddin S.Z., Sarngadharan M.G., Mullins J.I., Sullivan J.L., Mulder C., O'Hara C.J., Chesseman S.H., Haverkos H., Forgacs P., Riedel N., McLane M.F., Essex M., Gallo R.C.: Virologic studies in a case of transfusion-associated AIDS. *N. Engl. J. Med.* 311 (1984) 1419-22.

- (141) Groopman J.E., Gottlieb M.S., Goodman J., Mitsuyasu R.T., Conant M.A., Prince H., Fahey J.L., Derezin M., Weinstein W.M., Cassavante C., Rothman J., Rudnick S.A., Volberding P.: Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann.Intern.Med.* 100 (1984) 671-
- (142) Guarda L.G., Silva E.G., Ordonez N.G., Smith J.L.: Factor VIII in Kaposi's sarcoma. *Am.J. Clin.Pathol.* 76 (1981) 197-200.
- (143) Guarda L.A., Luna M.A., Smith J.L.jr., Mansell P.W.A., Gyorkey F., Roca A.N.: Acquired immune deficiency syndrome: postmortem findings. *Am.J.Clin.Pathol.* 81 (1984) 549-57.
- (144) Gupta S., Licorish K.: Circulating immune complexes in AIDS. *N.Engl.J.Med.* 310 (1984) 1530 - 1.
- (145) Hardy W.D.jr., Hess P.W., MacEwen E.G., McClelland A.J., Zuckermann E.E., Essex M., Cotter S.M., Jarrett O.: Biology of feline leukemia virus in the naturel environment. *Cancer Res.* 36 (1976) 582-8.
- (146) Harris C., Small C.B., Klein R.S., Friedland G.H., Moll B., Emeson E.E., Spigland I., Steigbigel N.H.: Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl.J.Med.* 308 (1983) 1181-4.

- (147) Hartel W., Stock D.: AIDS and dentistry: clarifying the connection. ASDA News 14 (1984) 1, 4.
- (148) Harwood A.R., Osoba D., Hofstader S.L., et al.: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. Am.J.Med. 67 (1979) 759-65.
- (149) Hauser G.J., Bino T., Rosenberg H., Zakuth V., Geller E., Spirer Z.: Interleukin-2 production and response to exogenous interleukin-2 in a patient with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Clin. Exp.Immunol. 56 (1984) 14-7.
- (150) Haverkos H.W.: Assessment of therapy for Pneumocystis carinii pneumonia. PCP Therapy Project Group. Am. J. Med. 76 (1984) 501-8.
- (151) Von der Helm K.: Persönliche Mitteilung (1984).
- (152) Hersh E.M., Reuben J.M., Rios A., Mansell P.W.A., Newell G.R., McClure J.E., Goldstein A.L.: Elevated serum thymosin alpha levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with a history of infectious diseases or Kaposi's sarcoma. N.Engl.J.Med. 308 (1983) 45-6.
- (153) Hersh E.M., Reuben J.M., Bogerd H., Rosenblum M., Bielski M., Mansell P.W.A., Rios A., Newell G.R., Sonnenfeld G.: Effect of the recreational agent isobutyl nitrite on human peripheral blood leucocytes and on in vitro interferon production. Cancer Res. 43 (1983) 1365-71)

- (154) Hofmeister W.: Das Kaposi-Sarkom unter dem Aspekt seiner primären Manifestation in Lymphknoten. Med.Diss. München 1982.
- (155) Holland G.N., Gottlieb M.S., Foos R.Y.: Retinal cotton-wool patches in patients with acquired immunodeficiency syndrome. N.Engl.J.Med. 307 (1982) 1704.
- (156) Hsia S., Doran D.M., Shockley R.K., Galle P.C., Lutcher C.L., Hodge L.D.: Unregulated production of virus and/or sperm specific anti-idiotypic antibodies as a cause of AIDS. Lancet I (1984) 1212-4.
- (157) Hurtenbach U., Shearer G.M.: Germ cell-induced immune suppression in mice. J.Exp.Med. 155 (1982) 1719-29.
- (158) Hymes K.B., Cheung T., Greene J.B., Prose N.S., Marcus A., Ballard H., William D.C., Laubenstein L.J.: Kaposi's sarcoma in homosexual men - a report of eight cases. Lancet II (1981) 598-600.
- (159) The Institute of Cancer Research (Denmark): The Epidemiology of AIDS in Europe. Eur. J.Cancer Clin.Oncol. 20 (1984) 157-64.
- (160) Jaffe H.W., Choi K., Thomas P.A., Haverkos H.W., Auerbach D.M., Guinan M.E., Rogers M.F., Spira T.J., Darrow W.M., Kramer M.A., Friedman S.M., Monroe J.M., Friedman-Kien A.E.,

- Laubenstein L.J., Marmor M., Safai B., Dritz S.K., Crispi S.J., Fannin S.L., Orkwis J.P., Kelter A., Rushing W.R., Thacker S.B., Curran J.W.: National case-control study of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men: Part 1, epidemiologic results. *Ann.Intern.Med.* 99 (1983) 145-51.
- (161) Jaffe H.W., Francis D.P., McLane M.F., Cabradilla C., Curran J.W., Kilbourne B.W., Lawrence D.N., Haverkos H.W., Spira T.J., Dodd R.Y., Gold J., Armstrong D., Ley A., Groopman J., Mullins J., Lee T.H., Essex M.: Transfusion-associated AIDS: serologic evidence of human T-cell leukemia virus infection of donors. *Science* 223 (1984) 1309-12.
- (162) Jensen L.P., O'Sullivan M.J., Gomez-del-Rio M., Setzer E.S., Gaskin C., Penso C.: Acquired immunodeficiency (AIDS) in pregnancy. *Am. J.Obstet.Gynecol.* 148 (1984) 1145-6.
- (163) Jensen O.A., Gerstoft J., Thomsen H.K., Marner K.: Cytomegalovirus retinitis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Light-microscopical, ultrastructural and immunohistochemical examination of a case. *Acta Ophthalmol. (Copenhagen)* 62 (1984) 1-9.
- (164) Judson F.N., Penley K.A., Robinson M.E., Smith J.K.: Comparative prevalence rates of

sexually transmitted diseases in heterosexual and homosexual men. *Am.J.Epidemiol.* 112 (1980) 836-43.

- (165) Kaposi M.: Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch.Derm.Syph.* (Berlin) 4 (1872) 265-73.
- (166) Kaposi M.: Zur Nomenklatur des idiopathischen Pigmentsarkoms Kaposi. *Arch.Derm.Syph.* (Berlin) 29 (1894) 164.
- (167) Kalyanaman V.S., Sarngadharan M.G., Robert-Guroff M., Miyoshi I., Blayney D., Golde D., Gallo R.C.: A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 218 (1982) 571-3.
- (168) Kazal H.L., Sohn N., Carrasco J.I., Robilotti J.G., Delaney W.E.: The gay bowel syndrome: clinico-pathologic correlation in 260 cases. *Ann.Clin.Lab.Sci.* 6 (1976) 184-92.
- (169) O'Keefe F.N., Barniville H.T., Otridge B., Powderly W., Alton B., Dervan P.: Acquired immunodeficiency syndrome with Kaposi's sarcoma in Ireland. *Ir.J.Med.Sci.* 152 (1983) 353-6.
- (170) Klatzmann D., Barre-Sinoussi F., Nugeyre M.T., Dauguet C., Vilmer E., Griscelli C., Brun-Vezinet F., Rouzioux C., Gluckman J.C., Chermann J.C., Montagnier L.: Selective

tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper inducer T lymphocytes. *Science* 225 (1984) 59-63.

- (171) Klein R.S., Harris C.A., Small C.B., Moll B., Lesser M., Friedland G.H.: Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl.J.Med.* 311 (1984), 354-8.
- (172) Kobayashi I., Yoshimoto S., Fuyishita M., Yano S., Niiya K., Kubonishi I., Taguchi H., Miyoshi I.: HTLV-positive T-cell lymphoma/leukaemia in an AIDS patient. *Lancet* I (1984) 1361-2.
- (172a) Koch M.A., L'age-Stehr J.: AIDS: Der heutige Stand unseres Wissens. *Dtsch.Ärzteblatt* 82 (1985) 2560-7.
- (173) Kornfeld H., Vande Stouwe R.A., Lange M., Reddy M.M., Grieco M.H.: T-lymphocyte subpopulations in homosexual men. *N.Engl.J.Med.* 307 (1982) 729-31.
- (174) Kovacs J.A., Hiemenz J.W., Macher A.M., Stover D., Murray H.W., Shelhamer J., Lane H.C., Urmacher C., Honig C., Longo D.L., Parker M.M., Natanson C., Parrillo J.E., Pauci A.S., Pizzo P.A., Masur H.: *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann. Intern. Med.* 100 (1984), 663-71.
- (175) Krown S.E., Real F.X., Cunningham-Rundles S., Myskowski P.L., Koziner B., Fein S., Mitelman A., Oettgen, H.F., Safai B.:

Preliminary observations on the effect of recombinant leucocyte a interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. N.Engl. J.Med. 308 (1983) 1071-6.

- (176) Kuhn W.: AIDS-Screening. Angst vor AIDS, Verdacht auf AIDS: wie vorgehen? Dt. Derm. 32 (1984) 182-7.
- (177) Kwok S., O'Donnell J.J., Wood I.S.: Retinal cotton-wool spots in a patient with Pneumocystis carinii infection. N.Engl.J.Med. 307 (1982) 184.
- (178) L'age-Stehr J.: Erworbene Immundefekte - eine neue Infektionskrankheit. AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome). Bundesgesundheitsbl. 26 (1983) 93-100.
- (179) L'age-Stehr J.: Acquired immune deficiency syndrome in the Federal Republic of Germany. Eur.J.Clin.Microbiol. 3 (1984) 61.
- (180) Lane H.C., Masur H., Edgar L.C., Whalen G., Rook A.H., Fauci A.S.: Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N.Engl.J.Med. 309 (1983) 453-8.
- (181) Lane H.C., Masur H., Longo D.L., Klein H.G., Rook A.H., Quinnan G.V., Steis R.G., Macher A., Whalen G., Edgar L.C., Fauci A.S.: Partial immune reconstitution in a patient with the acquired immunodeficiency syn-

drome. N.Engl.J.Med. 311 (1984) 1099-1103.

- (182) Lang W.: AIDS: Ungenügend definiertes Syndrom oder neue Infektionskrankheit? Münch.med. Wschr. 125 (1983) 1117-8.
- (183) Layon J., Idris A., Wurzynski M., Shere R., Brauner D., Patch O., McCulley D., Orris P.: Altered T-lymphocyte subsets in hospitalized intravenous drug abusers. Arch.Intern. Med. 144 (1984) 1376-80.
- (184) Lederman M.M., Ratnoff O.D., Scillian J.J., Jones P.K., Schacter B.: Impaired cell-mediated immunity in patients with classic hemophilia. N.Engl.J.Med. 308 (1983) 79-83.
- (185) Leonidas R.J., Hyppolyte N.: Haiti and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern.Med. 98 (1983) 1020-1.
- (186) Lerner C.W., Tapper M.L.: Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. Clinical features of 25 cases. Medicine (Baltimore) 63 (1984) 155-64.
- (187) Leu H.J., Schneider J., Hardmeier T., Maurer R., Luethy R., Burger R., Burger H.R., Krause M.: Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma in AIDS. Virchows Arch. (A) 403 (1984) 205-12.

- (188) Levene G.M., Wright D.J.M., Turk J.L.: Cell-mediated immunity and lymphocyte transformation in syphilis. *Proc.Roy.Soc.Med.* 64 (1971) 426-8.
- (189) Levine A.S.: The epidemic of acquired immune dysfunction in homosexual men and its sequelae - opportunistic infections, Kaposi's sarcoma, and other malignancies: an update and interpretation. *Cancer Treat.Rep.* 66 (1982) 1391-5.
- (190) Levy R.M., Pons V.G., Rosenblum M.L.: Central nervous system mass lesions in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J.Neuro-surg.* 61 (1984) 9-16.
- (191) Lifson J.D., Benike C.J., Mark D.F., Kothe K., Engleman E.G.: Human recombinant interleukin-2 partly reconstitutes deficient in-vitro immune responses of lymphocytes from patients with AIDS. *Lancet* I (1984) 698-702.
- (192) Lopez C., Fitzgerald P.A., Siegal F.: Severe acquired immune deficiency syndrome in male homosexuals: diminished capacity to make interferon-alpha in vitro associated with severe opportunistic infections. *J.Infect. Dis.* 148 (1983) 962-6.
- (193) Low T.L.K., Thurman G.B., McAdoo M., McClure J., Rossio J.L., Naylor P.H., Goldstein A.L.:

The chemistry and biology of thymosin.
Isolation, characterization and biological
activation of thymosin α 1 and polypeptide
 β 1 from calf thymus. J.Biol.Chem. 254 (1979)
981-6.

- (194) Ludlam C.A., Carr R., Veitch S.E., Steel C.M.:
Disordered immune regulation in hemophiliacs
not exposed to commercial factor VIII.
Lancet I (1983) 1226.
- (195) Luneth J.H., Kiranse T.W., Prezsa A.P.:
Interstitial plasma cell pneumonia. J.
Pediatrics 46 (1955) 137-45.
- (196) Macher A.M., Kovacs J.A., Gill V., Roberts G.D.,
Ames J., Park C.H., Straus S., Lane H.C.,
Parrillo J.E., Fauci A.S., Masur H.:
Bacteremia due to Mycobacterium avium-intra-
cellulare in the acquired immune deficiency
syndrome. Ann.Intern.Med. 99 (1983) 782-5.
- (197) Malebranche R., Arnoux E., Gierin J.M., Pierre
E., Laroche A.C., Pean-Guichard C., Elie
R., Morisset P.H., Spirs T., Mandeville R.,
Drotman P., Seemayer T., Duouy J.M.: Acquired
immunodeficiency syndrome with severe gastro-
intestinal manifestations in Haiti. Lancet
II (1983) 873-8.
- (198) Manger B.J., Burmester G.R., Grammatzki M.,
Nüßlein H., Bienzle U., Kalden J.R.:

Immunological studies in homosexual men with unexplained lymphadenopathy. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (1984) 73-4.

- (199) Mansell P.W.A.: Acquired immune deficiency syndrome, leading to opportunistic infections, Kaposi's sarcoma, and other malignancies. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 20 (1984) 191-204.
- (200) McManus T.J., Starrett L.A., Harris J.R.W.: Amyl nitrite use by homosexuals. *Lancet* I (1982) 503.
- (201) Marche C., Kernbaum S., Saimot A.G., Neguesse Y., Bouton C., Diebold J., Regnier B., Vittecoq D.: Histopathological study of lymph nodes in patients with lymphadenopathy or acquired immune deficiency syndrome. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 75-6.
- (202) Marmor M., Friedman-Kien A.E., Laubenstein L., Byrum R.D., William D.C., D'Onofrio S., Dubin N.: Risk factors ... for Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Lancet* I (1982) 1083-87.
- (203) Marmor M., El-Sadr W., Zolla-Pazner S., Lazaro C., William D.: Immunologic abnormalities among male homosexuals in New York City. *Ann. N.Y.Acad.Sci.* (in press).
- (204) Marx P.A., Maul D.H., Osborn K.G., Lerche N.W., Moody P., Lowenstine L.J., Henrickson, R.V.,

Arthur M., Gilden R.V., Gravel M., London W.T., Sever J.L., Levy J.A., Munn R.J., Gardner M.B.: Simian AIDS: Isolation of a type D retrovirus and transmission of the disease. *Science* 223 (1984) 1083-6.

- (205) Masur, H., Michelis M.A., Greene J.B., Onorato I., Srouwe R.A., Holzman R.S., Wormser G., Brettman L., Lange M., Murray H.W., Cunningham-Rundles S.: An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N.Engl.J.Med.* 305 (1981) 1431-8.
- (206) Masur M., Michelis M.A., Wormser G.P., Lewin S., Gold J., Tapper M.L., Giron J., Lerner C.W., Armstrong D., Setia U., Sender J.A., Siebken R.S., Nicholas P., Arlen Z., Maayan S., Ernst J.A., Siegal F.P., Cunningham-Rundles S.: Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. *Ann.Intern. Med.* 97 (1982) 533-9.
- (207) Mathez D., Leibowitch J., Catalan P., Essex M., Zaguri D.: HTLV and AIDS in France. *Lancet* I (1984) 799.
- (208) Mathur D., Enlow R.W., Spigland I., William D.C., Winchester R.J., Mildvan D.: Generalized lymphadenopathy: A prodrome of Kaposi's sarcoma in male homosexuals? Program and abstracts of the 22nd Interscience Conference

on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Miami Beach, Florida. Oct. 4-6, 1982 (abstr. 853).

- (209) Mathur-Wag U., Spigland I., Sacks H., Yancovitz S.R., William D.C., Enlow R.W., Winchester R.J., Rorat E., Klein M.J., Mildvan D.: Longitudinal study of persistent generalized lymphadenopathy in homosexual men: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* I (1984) 1033-8.
- (210) Maurice P.D.L., Smith N.P., Pinching A.: Kaposi's sarcoma with benign course in a homosexual. *Lancet* I (1982) 571.
- (211) Mavligit G.M., Talpaz M., Hsia F.T., Wong W., Lichtiger B., Mansell P.W.A., Mumford D.M.: Chronic immune stimulation by sperm alloantigens. Support of the hypothesis that spermatozoa induce immune dysregulation in homosexual males. *JAMA* 251 (1984) 237-41.
- (212) Menitove J.E., Aster R.H., Casper J.T., Laurer S.J., Gottschall J.L., Williams J.E., Dill J.C., Wheeler D.V., Piaskowski V., Kirchner P., Montgomery R.R.: T-lymphocytes subpopulations in patients with classic hemophilia treated with cryoprecipitate and lyophilized concentrates. *N.Engl.J.Med.* 308 (1983) 83-6.
- (213) Metroka C.E., Cunningham-Rundles S., Pollack M.S., Sonnabend J.A., Davis J.M., Gordon B.,

- Fernandez R.D., Mouradian J.: Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann. Intern.Med.* 99 (1983) 585-91.
- (214) Mildvan D., Mathur U., Enlow R.W., Roman P.L., Winchester R.J., Colp C., Singman H., Adelsberg B.R., Spigland I.: Opportunistic infections and immune deficiency in homosexual men. *Ann.Intern.Med.* 96 (1982) 700-4.
- (215) Mitsuyasu R.T., Groopman J.E.: Biology and therapy of Kaposi's sarcoma. *Semin.Oncol.* 11 (1984) 53-8).
- (216) Morris L., Distenfeld A., Amorosi, E., Karpatskin S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura in homosexual men. *Ann. Intern. Med.* 96 (1982) 714-7.
- (217) Moskowitz L.B., Hensley G.T., Chan J.C., Conley F.K., Post M.J.D., Gonzales-Arias S.M.: Brain biopsies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Arch.Pathol.Lab. Med.* 108 (1984) 368-71.
- (218) Moskowitz E.M.: The treatment of dental patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *N.Y.J. Dent.* 54 (1984) 119-20.
- (219) Murray H.W., Rubin B.Y., Masur H., Roberts R.: Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl.J.Med.* 310 (1984) 883-9.

- (220) Murray J.F., Felten C.P., Garay S.M., Gottlieb M.S., Hopewell P.C., Stover D.E., Teirstein A.S.: Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop. *N.Engl.J.Med.* 310 (1984) 1682-8.
- (221) Nadji M., Morales A.R., Ziegler-Weissman J., Penneys N.S.: Kaposi's sarcoma. Immunohistologic evidence for an endothelial origin. *Arch.Pathol.Lab.Med.* 105 (1981) 274-8.
- (222) McNutt N.S., Fletcher V., Conant M.A.: Early lesions of Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Am.J.Pathol.* 111 (1983) 62-77.
- (223) Oettli A.G.: Geographical and racial differences in the frequency of the Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta.Un.Int.Cancr.* 18 (1962) 330-63.
- (224) Ognibene F.B., Shelhamer J., Gill V., Zacher A.M., Loew D., Parker M.M., Gelman E., Fauci A.S., Parrillo J.E., Masur H.: The diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome using subsegmental bronchoalveolar lavage. *Am.Rev.Respir.Dis.* 129 (1984) 929-32.
- (225) Oleske J., Minnefor A., Cooper R., Thomas K., de la Cruz A., Ahdieh H., Guerrero I.,

- (226) Orfanos C.E., Voßmann D., Thies W., Bauer R.:
Disseminiertes Kaposi Sarkom bei jungen
Männern mit erworbener Immundefizienz (AIDS)
in der Bundesrepublik - Einsatz von Inter-
feron. Akt.Dermatol.9 (1983) 199-206.

- (227) Pape W.J., Liautaud B., Thomas F., Mathurin R.J.,
Amand M.A., Boncy M., Pean V., Pamphile M.,
Laroche A.C., Warren J.D.: Characteristics
of the acquired immunodeficiency syndrome
(AIDS) in Haiti. N.Engl.J.Med. 309 (1983)
945-50.

- (228) Patek A.J.jr., Taylor F.H.L.: Hemophilia.
II. Some properties of a substance obtained
from normal human plasma effective in accele-
rating the coagulation of hemophilic blood.
J. Clin. Invest. 16 (1937) 113-24.

- (229) Pavia C.S., Lolds J.D., Baseman J.B.: Cell-media-
ted immunity during syphilis. Br.J.Vener.
Dis. 54 (1978) 144-50.

- (230) Penn I.: Kaposi's sarcoma in organ transplant
recipients. Report of 22 cases. Transplan-
tation 27 (1979) 8-11.

- (231) Peterson E.A., Neva F.A., Oster C.N., Diaz H.B.:
Specific inhibition of lymphocyte-prolife-
ration responses by adherent suppressor
cells in diffuse cutaneous leishmaniasis.
N.Engl.J.Med. 306 (1982) 387-92.

- (232) Petit C.R., Klein H.G.: Hemophilia, hemophiliacs and the health care delivery system. National Heart and Lung Institute, Division of Blood Diseases and Resources. Office of Prevention, Control and Education. DHEW Publication No (NIH) 76-871 (1976).
- (233) Pinching A.J., McManus T.J., Jeffries D.J., Moshtael O., Donaghy M., Parkin J.M., Munday P.E., Harris J.W.R.: Studies of cellular immunity in male homosexuals in London. *Lancet* II (1983) 126-30.
- (234) Pinching A.J.: The acquired immune deficiency syndrome. *Clin. exp. Immunol.* 56 (1984) 1-13.
- (235) Pinching A.J., McManus T.J., Rogers L.A., Jeffries D.J., Harris J.R.W.: A longitudinal study of cellular immunity in male homosexuals in London. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* (in press).
- (236) Pincus H.A.: AIDS, drug abuse, and mental health. *Public Health Rep.* 99 (1984) 106-8.
- (237) Pitchenik A.E., Russel B.W., Cleary T., Pejovic I., Cole C., Snider D.E.: The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. *N.Engl.J.Med.* 307 (1982) 162-5.
- (238) Pitchenik A.E., Fischl M.A., Spira T.J.: Acquired immune deficiency syndrome in low-risk patients: evidence for possible transmission by an asymptomatic carrier. *JAMA* 250 (1983) 1310-12.

- (239) Pitchenik A.E., Fischl M.A., Dickinsen G.M.,
Becker D.M., Fournier A.M., O'Connell M.T.,
Colton R.M., Spira T.J.: Opoortunistic
infections and Kaposi's sarcoma among Hai-
tians: Evidence of an new acquire immuno-
deficiency state. *Ann.Intern.Med.* 98 (1983)
277-84.

- (240) Pitchenik A.E., Shafron R.D., Glasser R.M., Spira
T.J.: The acquired immunodeficiency syndrome
in the wife of a hemophilic. *Ann.Intern.Med.*
100 (1984) 62-5.

- (241) Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar A.F., Bunn
P.A., Minna J.D., Gallo R.C.: Detection and
isolation of type C retrovirus particles
from fresh and cultered lymphocytes of a
patient with cutaneous T-cell lymphoma.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 77 (1980) 7415-9.

- (242) Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Reitz M.S., Kalyanura-
man V.S., Gallo R.C.: Isolation of a new
type-C retrovirus (HTLV) in primary uncul-
tured cells of a patient with Sezary T-cell
leucemia. *Nature* 294 (1981) 268-71.

- (243) Pollack M.S., Safai B., Myskowski P.L., Gold
J.W.M., Pandey J., Dupont B.: Frequencies
of HLA and Gm immunogenetic markers in Kaposi's
sarcoma. *Tissue Antigens* 21 (1983)
1-8.

- (244) Poon M.-C., Landay A., Prasthofer E.F., Stagno S.: Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium*-intracellulare infection in a previously healthy patient with classic hemophilia. *Ann.Int.Med.* 98 (1983) 287-90.
- (245) Popovic M., Sarngadharan M.G., Read E., Gallo R.C.: Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224 (1984) 497-500.
- (246) Quinn T.C., Corey L., Chaffee R.G., Schuffler M.D., Brancata F.P., Holmes K.K.: The etiology of anorectal infections in homosexual men. *Am.J.Med.* 71 (1981) 395-406.
- (247) Quinnan G.V.jr., Masur H., Rook A.H., Armstrong G., Frederick W.R., Epstein J., Manischewitz J.F., Macher A.M., Jackson L., Anes J., Smith H.A., Parker M., Pearson G.R., Parillo J., Mitchell C., Straus S.E.: Herpesvirus infections in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 252 (1984) 72-7.
- (248) Ratner L., Haseltine W., Patarca R., Livak K.J., Starcich B., Josephs S.F., Doran E.R., Rafalski J.A., Whitehorn E.A., Baumeister K., Ivanoff L., Petteway S.R., Pearson M.L., Lautenberger J.A., Papas T.S., Ghayeb J., Chang N.T., Gallo R.C., Wong-Staal F.: Complete

nucleotide sequence of the AIDS virus,
HTLV-III. *Nature* 313 (1985) 277-84.

- (249) Ravenholt R.T.: Role of hepatitis B virus in
acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet*
II (1983) 885-6.
- (250) Rawlinson K.F., Zubrow A.B., Harris M.A., Jack-
son U.C., Chao S.: Disseminated Kaposi's
sarcoma in pregnancy: a manifestation of
acquired immune deficiency syndrome. *Obstet.*
Gynecol. 63 (1984) 2s-6s.
- (251) Reddy M.M., Pinyavat N., Grieco M.H.: Inter-
leukin 2 augmentation of natural killer cell
activity in homosexual men with acquired
immune deficiency syndrome. *Infect.Immun.*44
(1984) 339-43.
- (252) Reichert C.M., O'Leary T.J., Levens D.L., Sim-
rell C.R., Macher A.M.: Autopsy pathology
in the acquired immune deficiency syndrome.
*Am.J.Pathol.*112 (1983) 357-82.
- (253) Reiner N.E., Judson F.N., Bond W.W., Francis
D.P., Peterson N.J.: Asymptomatic rectal
mucosal lesions and hepatitis B surface an-
tigen at sites of sexual contact in homo-
sexual men with persistent hepatitis B virus
infection - evidence for de facto parenteral
transmission. *Ann.Intern.Med.* 96 (1982)
170-73.
- (254) Repo H., Valle S.L., Ranki A.M., Pettersson T.:
Acquired immune deficiency syndrome in

- Scandinavia. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 65.
- (255) Reuben J.M., Hersh E.M., Mansell P.W., Newell G., Rios A., Rossen R., Goldstein A.L., McClure J.E.: Immunological characterization of homosexual males. *Cancer Res.* 43 (1983) 897-904.
- (256) Rewell R.E.: Semen and AIDS. *Nature* 309 (1984) 394.
- (257) Rhame F.S.: In-hospital needlesticks and other significant blood exposures to blood from patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphadenopathy syndrome. *Am. J.Infect.Control* 12 (1984) 69-75.
- (258) Rich V.: Eastern AIDS. *Nature* 308 (1984) 105.
- (259) Rinaldo C.R.jr., Carnay W.P., Richter B.S., Black P.H., Hirsch M.S.: Mechanisms of immunosuppression in cytomegalovirus mononucleosis. *J. Infect. Dis.* 141 (1980) 488-95.
- (260) Robert Koch Institut (BGA), AIDS-Arbeitsgruppe: AIDS-Erkrankungen in Deutschland (Stand 31. Dezember 1984), Januar 1985.
- (261) Rogers M.F., Morens D.M., Stewart J.A., Kaminski R.M., Spira T.J., Feorino P.M., Larsen S.A., Francis D.P., Wilson M., Kaufman L. and the

- task force on acquired immune deficiency syndrome: National case-control study of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men: part 2, laboratory results. *Ann.Intern.Med.* 99 (1983) 151-8.
- (262) Rook A.H., Masur H., Lane C., Frederick W., Kasahara T., Macher A.M., Djeu J.Y., Manischewitz J.F., Jackson L., Fauci A.S., Quinnan G.V.jr.: Interleukin-2 enhances the depressed natural killer and cytomegalovirus-specific cytotoxic activities of lymphocytes from patients with the acquired immune deficiency syndrome. *J.Clin.Invest.* 72 (1983) 398-403.
- (263) Rothman S.: Remarks von sex, age and racial distribution of Kaposi's sarcoma and on possible pathogenetic factors. *Acta Un.Int.Cancer* 18 (1962) 326-9.
- (264) Rozenbaum W., Coulaud J.P., Saimot A.G., Klatzmann D., Mayaud Ch., Carette M.F.: Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France. *Lancet* I (1982) 572-3.
- (265) Rubin R.H., Carney W.P., Schooley R.T.: The effect of infection on T-lymphocyte subpopulations: a preliminary report. *Int. J. Immunopharmacol.* 3 (1981) 307-12.
- (266) Rubinstein A., Sicklick M., Gupta A., Bernstein L., Klein N., Rubinstein E., Spigland I., Fruchter L., Litman N., Lee H., Hollander M.:

Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 Ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA 249 (1983) 2350-6.

- (267) Saltz R.K., Kurtz R.C., Lighdale C.J., Safai B., Myskowski P., Urbacher C.: Gastrointestinal involvement in Kaposi's sarcoma. Gastroenterology 82 (1982) 1168.
- (268) Sarngadharan M.G., Popovic M., Bruch L., Scheubach J., Gallo R.C.: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retrovirus (HTLV III) in the serum of patients with AIDS. Science 224 (1984) 506-8.
- (269) Scheier R.: Hepatitis-B-Impfung: Gefahr der AIDS-Übertragung? Z.Hautkr. 59 (1984) 504-6.
- (270) Schmoeckel C., Braun-Falco O.: Der atypische Morbus Kaposi. Hautarzt 27 (1976) 291-5.
- (271) Schreeder M.T., Thompson S.E., Hadler S.C., Berquist K.R., Zaidi A., Maynard J.E., Ostrow D., Judson F.N., Braft E.H., Nylund T., Moore J.N., Gardner P., Doto I.L., Reynolds G.: Hepatitis B in homosexual men: prevalence of infection and factors related to transmission. J.Infect.Dis. 146 (1982) 7-15.
- (272) Schroff R.W., Gottlieb M.S., Prince H.E., Chai L.L., Fabey J.: Immunological studies of homosexual men with immunodeficiency and Kaposi's sarcoma. Clin.Immunol.Immunopathol. 27 (1983) 300-14.

- (273) Schuepbach J., Sarngadharan M.G., Gallo R.C.:
Antigens on HTLV-infected cells recognized
by leukemia and AIDS sera are related to
HTLV viral glycoprotein. *Science* 224 (1984)
607-10.
- (274) Schuepbach J., Popovic M., Gilden R.V., Gonda
M.A., Sarngadharan M.G., Gallo R.C.:
Serological analysis of a subgroup of human
T-lymphotropic retrovirus (HTLV III) associa-
ted with AIDS. *Science* 224 (1984) 503-5.
- (275) Scott G.B., Buck B.E., Leterman J.G., Bloom F.L.,
Parks W.P.: Acquired immunodeficiency syn-
drome in infants. *N.Engl.J.Med.* 310 (1984)
76-81.
- (276) Seale J.: Zur Epidemiologie des AIDS. *Z.Hautkr.*
59 (1984) 525-28.
- (277) Seef L.B., Hoofnagle J.: Chronic hepatitis in
hemophilia. *Ann.Intern.Med.* 86 (1977) 818-
20.
- (278) Seef G.F., Wright E.C., Zimmerman H.J.: Typ B
hepatitis after needlestick exposure: pre-
vention with hepatitis B immune globulin.
Final report of the Veterans Administration
Cooperative Study. *Ann.Intern.Med.* 88 (1978)
285-93.
- (279) Seemayer T.A., Laroche A.C., Russo P., Malebranche
R., Arnoux E., Guerin J.M., Pierre G., Du-
puy J.M., Gartner J.G., Lapp W.S.: Precocious
thymic involution manifest by epithelial

injury in the acquired immune deficiency syndrome. *Hum.Pathol.*15 (1984) 469-74.

- (280) Selik R.M., Haverkos H.W., Curran J.W.: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) trends in the United States, 1978-1982. *Am.J.Med.*76 (1984) 493-500.
- (281) Serrou B., Solassol C., Joyeux H., Pujol H., Romieu C.: Immunosuppressive effect of rifampicin. *Transplantation* 14 (1972) 654-5.
- (282) DeShazo R.D., Penico J.P., Pankey G.A., Nordberg J.A., Newton J.L., Bozelka B., Cortez L.M., Dalovisio J.R.: Studies in homosexual patients with and without lymphadenopathy. Relationships to the acquired immune deficiency syndrome. *Arch.Intern.Med.*144 (1984) 1153-8.
- (283) Shearer G.M., Rabson A.S.: Semen and AIDS. *Nature* 308 (1984) 230.
- (284) Siegal F.P., Lopez C., Hammer G.S., Brown A.E., Kornfeld S.J., Gold J., Hassat J., Hirschman S.Z., Cunningham-Rundles C., Adelsberg B.R., Parham D.M., Siegal M., Cunningham-Rundles S., Armstrong D.: Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions. *N.Engl.J.Med.*305 (1981) 1439-44.
- (285) Siegal F.P.: Immune function and dysfunction in AIDS. *Semin.Oncol.*11 (1984) 29.39.

- (286) Smythe P.M., Breton-Stiles G.G., Grace H.J.
et al: Thymolympathic deficiency and depression of cell mediated immunity in protein-caloric malnutrition. *Lancet* II (1971) 939-43.
- (287) Snider W.D., Simpson D.M., Aronik K.E., Nielsen S.L.: Primary lymphoma of the nervous system associated with acquired immunodeficiency syndrome. *N.Engl.J.Med.* 308 (1983) 45.
- (288) Soave R., Danner R.L., Honig C.L., Ma P., Hart C.C., Nash T., Roberts R.B.: Cryptosporidiosis in homosexual men. *Ann.Intern.Med.* 100 (1984) 504-11.
- (289) Sönnichsen N., Ruff D.: Was muß der Dermatologe von der neuen Krankheit AIDS wissen? *Dermatol.Monatsschr.* 170 (1984) 153-9.
- (290) Somaini B.: AIDS in der Schweiz. *Schweiz.Med. Wschr.* 114 (1984) 538-44.
- (291) Somaini B.: Acquired immune deficiency syndrome in Switzerland. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 67.
- (292) Stahl R.E., Friedman-Kien A., Durbin R., Marmor M., Zolla-Pazner S.: Immunologic abnormalities in homosexual men: relationship to Kaposi's sarcoma. *Am.J.Med.* 73 (1982) 171-8.

- (293) Staszewski S., Helm E.B., Nerger K.H., Bergmann L., Shah P.M., Stille W.: Behandlung opportunistischer Infektionen bei AIDS. Münch. Med.Wschr.125 (1983) 841-44.
- (294) DeStefano E., Friedman R.M., Friedman-Kien A.E., Goesert J.J., Henriksen D., Preble O.T., Soanbend J.A., Vilcek J.: Acid-labile human leucocyte interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy. J.Infect.Did. 146 (1982) 451-5.
- (295) Stribling J., Weitner S., Smith G.V.: Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. Cancer 42 (1978) 442-6.
- (296) Surgenor D., Schnitzer S.: The nation's blood resource 1979 and 1980. American Blood Commission graft report to the National Heart, Lung and Blood Institute (1981).
- (297) Taube S., Goldberg M.: The science base underlying research on acquired immune deficiency syndrome. Public Health Rep. 98 (1983) 559-65.
- (298) Taylor J.F., Templeton A.C., Vogel C.L., Ziegler J.J., Kyalwazi S.K.: Kaposi's sarcoma in Uganda: a clinico-pathological study. Int.J.Cancer 8 (1971) 122-35.
- (299) Taylor J.F., Smith P.G., Bull D., Pike M.C.: Kaposi's sarcoma in Uganda: geographic and ethnic distribution. Br.J.Cancer 26 (1972) 483-97.

- (300) Thiele B., Schuff-Werner P., Rahlf G., Mahrle G., Ippen H.: "Klassische Form" des Kaposi-Sarkoms: Immunologie und Interferon-Therapie. *Hautarzt* 35 (1984) 349-53.
- (301) Thomas H.C.: T-cell subsets in patients with acute and chronic HBV infection, primary biliary cirrhosis and alcohol induced liver disease. *Int.J.Immunopharmacol.* 3 (1981) 301-5.
- (302) Trainin Z., Wernicke D., Ungar-Waron H., Essex M.: Suppression of the humoral antibody response in natural retrovirus infections. *Science* 220 (1983) 858-9.
- (303) Tritsch H., Runne U.: Malignes Melanom und Kaposi Sarkom. *Z.Hautkr.* 56 (1981) 75-82.
- (304) Tzipori S.: Cryptosporidiosis in animals and humans. *Microbiol. Rev.* 47 (1983) 84-96.
- (305) Ulbright T.M., Santa Cruz D.J.: Kaposi's sarcoma: relationship with hematologic, lymphoid, and thymic neoplasia. *Cancer* 47 (1981) 963-73.
- (306) Unzeitig J.C., Church J.A., Gomperts E.D., Nye C.A., Pasquale S., Richards W.: Abnormal T-cell subsets and mitogen responses in hemophiliacs exposed to factor concentrate. *Am.J.Dis.Child.* 138 (1984) 645-8.
- (307) Vandenbroucke-Grauls C.M., Verhoef J.: Acquired immune deficiency syndrome in the Netherlands. *Eur.J.Clin.Microbiol.* 3 (1984) 62.

- (308) Vandepitte J., Verwilghen R., Zachee P.:
AIDS and Cryptococcosis (Zaire 1977).
Lancet I (1983) 925-6.
- (309) Vieira J., Frank E., Spira T.J., Landesman
S.H.: Acquired immune deficiency in
Haitians. N.Engl.J.Med. 308 (1983) 125-9.
- (310) Vilaseca J., Arnau J.M., Bacardi R., Mieras
C., Serrano A., Navarro C.: Kaposi's sarcoma and Toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual. Lancet I (1982) 572.
- (311) Vilmer E., Barre-Sinoussi F., Rouzioux C.,
Gazengel C., Brun F.V., Dauguet C., Fischer
A., Manigne P., Chermann J.C., Griscelli
C., Montagnier L.: Isolation of new
lymotropic retrovirus from two siblings
with haemophilia B, one with AIDS. Lancet
I (1984) 753-7.
- (312) Volberding P., Conant M.A., Stricker R.B.,
Lewis B.J.: Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma. Implications for current cases in homosexual men. Am.J.Med. 74 (1983) 652-6.
- (313) Volberding P.: Therapy of Kaposi's sarcoma in
AIDS. Sem.Oncol.11 (1984) 60-7.
- (314) Voßman D., Heitmann M., Bauer R., Dienzle U.,
Orfanos C.E.: Das Lymphadenopathie-Syn-

- drome (LAS). Immunologische Untersuchungen bei jungen homosexuellen Männern mit und ohne Lymphadenopathie. Z.Hautkr.59 (1983) 497-501.
- (315) Voßmann D., Thies W., Bauer R., Orfanos C.E.: Disseminierte Kaposi-Sarkom der Haut bei einem jungen Homosexuellen mit Drogenabusus. Der Hautarzt 34 (1983) 339-45.
- (316) Wagner D.: AIDS: Sind Hepatitis-B-Impfstoffe gefährlich? MMW 125 (1983) 18.
- (317) Wain-Hobson S., Sonogo P., Danos O., Cole S., Alizon M.: Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. Cell 40 (1985) 9-17.
- (318) Wallace J.L., Downes J., Ott A., Reise R., Monroe J., Jordan D., Thomas Y., Glickman E., Rogzinski L., Chess L.: T-cell ratios in New York prostitutes. Lancet I (1983) 58.
- (319) Walzer P.D., Krogstad D.J., Rawson P.G., Schulz M.: Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. Epidemiologic, diagnostic, and clinical features. Ann.Intern.Med. 80 (1974) 83-93.
- (320) Weiss V.C., Serushan M.: Kaposi's sarcoma in a patient with dermatomyositis receiving immune suppressive therapy. Arch.Dermatol. 118 (1982) 183-5.

- (321) Wernicke D., von der Helm K., Abb J., Eberle J., Zoulek G., Pleyl G., Deinhardt F., Riethmüller G., Ziegler-Heitbrock H.W.L., Rieber E.P., Braun-Falco O., Ring J., Brunner R., Piechowiak H.: Antikörper gegen menschliches T-Zell-Leukämie Virus Typ III bei erworbenem Immundefekt-Syndrom und persistierender Lymphadenopathie. DMW 109 (1984) 1709-11.
- (322) Whang-Peng J., Lee E.C., Sieverts H., Magrat I.T.: Burkitt's lymphoma in AIDS: cytogenetic study. Blood 63 (1984) 818-22.
- (323) White G.C., Lesesne H.R.: Hemophilia, hepatitis and the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern. Med. 98 (1983) 403-4.
- (324) WHO: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Wkly. Epidem. Rec. 29 (1983) 227-8.
- (325) WHO: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Report on the situation in Europe at 15 July 1984. Wkly.Epidem.Rec.40 (1984) 305-7.
- (326) WHO: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Update. Wkly.Epidem.Rec.45 (1983) 351.
- (327) Wildgrube H.J.: AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome): Sind wir weitergekommen? Klinik-arzt 13 (1984) 256-69.

- (328) Wilkins H.A., Brown J.: *Schistosoma haematobium* in a Gambian community. Impaired cell-mediated immunity and other immunological abnormalities. *Ann.Trop.Med.Parasitol.* 71 (1977) 59-66.
- (329) Willcox R.R.: Sexual behaviour and sexually transmitted disease patterns in male homosexuals. *Br.J.Venerol.Dis.* 57 (1981) 167-69.
- (330) William D.C., Shookhoff H.B., Felman Y.M., De-Ramos S.W.: High rates of enteric protozoal infections in selected homosexual men attending a venereal disease clinic. *Sex.Transm. Dis.* 5 (1978) 155-57.
- (331) Williams R.C.jr., Masur H., Spira T.J.: Lymphocyte-reactive antibodies in acquired immune deficiency syndrome. *J.Clin.Immunol.* 4 (1984) 118-23.
- (332) Witte M.H., Witte C.L., Minnich L.L., Finley P.R.: AIDS in 1968. *JAMA* 251 (1984), 2657.
- (333) Wolke A., Meyers S., Adelsberg B.R., Bottone E.J., Damsker B., Schwartz I.S., Janowitz H.D.: *Mycobacterium avium*-intracellulare-associated colitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *J.Clin. Gastroenterol.* 6 (1984) 225-9.
- (334) Wormser G.P., Krupp L.B., Hanrahan J.P., Gavis G., Spira T.J., Cunningham-Rundles S.:

Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners. New insights into an emerging syndrome. *Ann.Intern.Med.* 98 (1983) 297-303.

- (335) Wyler D.J.: Peripheral lymphocyte subpopulation in human falciparum malaria. *Clin.Exp. Immunol.* 23 (1976) 471-6.
- (336) DeWys W.D., Curran J., Henle W., Johnson G.: Workshop on Kaposi's sarcoma: meeting report. *Cancer Treat. Rep.* 66 (1982) 1387-91.
- (337) Zakowski P., Fligiel S., Berlin G.W., Johnson B.L.: Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 248 (1982) 2980-2.
- (338) Ziegler J.L., Templeton A.C., Vogel C.L.: Kaposi's sarcoma a comparison of classical, endemic, and epidemic form. *Semin.Oncol.* 11 (1984) 47-52.
- (339) Ziegler J.L., Drew W.L., Miner R.C., Mintz L., Rosenbaum E., Gershow J., Lennette E.T., Greenspan J., Shilitoe E., Bechstead J., Casavant C., Yamamoto K.: Outbreak of Burkitt's lymphoma in homosexual men. *Lancett* II (1982) 631-33.

- (340) Zolla-Pazner S., William D., El-Sadr W., Marmor M., Stahl R.: Quantitation of beta 2-microglobulin and other immune characteristics in a prospective study of men at risk for acquired immune deficiency syndrome. JAMA 251 (1984) 2951-5.

Lebenslauf

Am 14. Dezember 1956 wurde ich, Ernst Michael Gummer, als zweites Kind des Diplom-Ingenieurs Ernst Gummer und seiner Frau Elsa, geb. Troiani, in München geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Volksschule in München. Anschließend war ich Schüler des Ludwigs-Gymnasiums in München, humanistischer Zweig, wo ich 1976 das Abitur ablegte.

Nachdem ich mich für das Wintersemester 1976/77 in klassischer Philologie und Germanistik an der Ludwig-Maximilians-Universität immatrikuliert hatte, erhielt ich im Sommersemester 1977 einen Studienplatz im Fach Medizin an derselben Universität.

Am 20. März 1979 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 20. März 1980, den zweiten Abschnitt am 20. August 1982.

Während des praktischen Jahres im Sommersemester 1983 und Wintersemester 1983/84 arbeitete ich in der chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Rosenheim, Chefarzt Prof. Dr.H.Th. Hofmann, in der nephrologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Harlaching, Chefarzt Prof. Dr.H. Edel, und an der Dermatologischen Universitätsklinik München, Direktor Prof.Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco.

Nach dem letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 2. Mai 1984 erhielt ich am 1. Juni 1984 meine Approbation als Arzt.

Am 25. Oktober 1984 heiratete ich die Lehrerin Karin Kortschack.

Seit Dezember 1984 leiste ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt der Bundeswehr ab.

Herrn Professor Dr.Dr.h.c. O. Braun-Falco danke ich sehr für die Vergabe und Unterstützung der vorliegenden Dissertationsarbeit.

Bei Herrn Dr.R.Brunner bedanke ich mich herzlich für die freundliche Betreuung bei der Bearbeitung des Themas und für die wertvollen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Dr. K. von der Helm aus dem Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München für die wichtigen Informationen zum virologischen Themenkreis.

